

**Retrospektive feingewebliche Untersuchung von  
Psittaziden mit der Verdachtsdiagnose  
Neuropathische Magendilatation**

Helga Ritter

2007

Aus der Klinik für Vögel  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Rüdiger Korbel

Arbeit angefertigt unter der Leitung von Priv. – Doz. C. Grund

Retrospektive feingewebliche Untersuchung von  
Psittaziden mit der Verdachtsdiagnose  
Neuropathische Magendilatation

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von  
Helga Ritter  
aus München

München 2007

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ. - Prof. Dr. Erwin Peter Märtlbauer  
Referent: Priv. Doz. Dr. Grund  
Korreferent/en: Univ. – Prof. Dr. Schmahl  
Univ. – Prof. Dr. Matis

Tag der Promotion: 20. Juli 2007

meinen „Männern“ gewidmet



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Die Neuropathische Magendilatation.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Allgemeines zur Neuropathischen Magendilatation.....</b>	<b>3</b>
2.1.2	Klinik der Neuropathischen Magendilatation.....	5
2.1.3	Differentialdiagnosen und Diagnostik .....	6
2.1.4	Krankheitsverlauf und Therapie .....	12
2.1.5	Pathologisch-anatomische Befunde .....	14
2.1.6	Histologische Organveränderungen .....	15
2.1.7	Vermutete Ätiologien .....	16
<b>2.2</b>	<b>Neuronale Steuerung von Motilität und Sekretion des Magen-Darm-Trakts.....</b>	<b>20</b>
2.2.1	Das enterische Nervensystem .....	21
2.2.1.1	Physiologie des enterischen Nervensystems .....	22
2.2.1.2	Aufbau des enterischen Nervensystems .....	23
2.2.1.3	Zellarten des enterischen Nervensystems.....	25
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1</b>	<b>Probenentnahme und histologische Technik .....</b>	<b>31</b>
<b>3.2</b>	<b>Gehirn- und Rückenmarkspräparation .....</b>	<b>37</b>
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Quantitative Auswertung der Untersuchungsergebnisse der an NPMD erkrankten Papageien .....</b>	<b>40</b>
<b>4.1.1</b>	<b>Auswertung der Stammdaten.....</b>	<b>40</b>
4.1.2	Pathologisch-anatomische Befunde .....	46
4.1.3	Histologische Ergebnisse .....	48
4.1.3.1	Histologische Befunde des Magen-Darm-Trakts .....	48

4.1.3.2	Histologische Befunde des Zentralen Nervensystems .....	54
4.1.3.3	Histologische Befunde der parenchymatösen Organe und der Serosa .....	61
<b>4.2</b>	<b>Quantitative Auswertung der Untersuchungsergebnisse der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.....</b>	<b>69</b>
<b>4.2.1</b>	<b>Auswertungen der Stammdaten der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.....</b>	<b>69</b>
4.2.2	Pathologisch-anatomische Befunde der fraglich an NPMD erkrankten Papageien .....	72
4.2.3	Histologische Ergebnisse der fraglich an NPMD erkrankten Papageien ....	74
4.2.3.1	Histologische Befunde des Magen-Darm-Trakts der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.....	74
4.2.3.2	Histologische Befunde des Zentralen Nervensystems der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.....	76
4.2.3.3	Histologische Befunde der parenchymatösen Organe und der Serosa der fraglich an NPMD erkrankten Vögel .....	80
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>84</b>
<b>5.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>84</b>
<b>5.2</b>	<b>Verteilung und Schwerpunkte der Organveränderungen .....</b>	<b>87</b>
<b>5.3</b>	<b>Rückschlüsse für die Diagnostik einer NPMD .....</b>	<b>91</b>
<b>5.4</b>	<b>Rückschlüsse für die Therapie einer NPMD.....</b>	<b>96</b>
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>103</b>
<b>9.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>112</b>
<b>10.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>113</b>
<b>11.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>115</b>

<b>12.</b>	<b>LEBENSLAUF.....</b>	<b>118</b>
------------	------------------------	------------

## 1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Seit den frühen 80er Jahren ist eine chronisch auszehrende, tödlich verlaufende Erkrankung bei Papageien beschrieben, welche geprägt ist durch einen stark dilatierten Drüsenmagen und Stase, sowie durch neurologische Symptome. Pathogenetisch liegt den Symptomen eine nichteitrigte Entzündung der neuronalen Anteile des Magen-Darm-Trakts sowie des ZNS zugrunde (Ritchie et al., 1997; Altmann et al., 1997; Ritchie et al., 1994; Ridgway und Gallerstein, 1983; Clark, 1984; Turner, 1984; Woerpel et al. 1984). Diese heute als Neuropathische Magendilatation (NPMD) oder Proventricular Dilatation Disease (PDD) bezeichnete Krankheit ist bei Papageienvögeln weltweit verbreitet. Epidemiologische und histopathologische Beobachtungen lassen auf ein Virus als Krankheitsursache schließen, welches jedoch bislang nicht identifiziert werden konnte (Gerlach, 1991). Als klassischer Hinweis für das Vorliegen einer NPMD wird ein deutlich erweiterter Drüsenmagen gewertet. Eine Diagnosestellung erfordert allerdings den Nachweis durch eine histologische Untersuchung, welche eine nichteitrigte Entzündung der Ganglien des Magen-Darm-Trakts sichtbar macht. (Mannl et al., 1987, Joyner et al., 1988, Cazayoux, 1992, Berhane et al., 2001). Dies kann am lebenden Tier durch eine Kropfbioptie erfolgen, die allerdings nur im positiven Fall als beweisend anzusehen ist (Doolen, 1994). Daher bleibt die klinische Diagnose unsicher. Erst die post mortem Untersuchung ermöglicht durch die histologische Untersuchung eine gesicherte Diagnose. Dafür werden klassischer Weise die intramuralen Ganglien des Digestionstrakts und Teile des ZNS herangezogen. Bisher unzureichend untersucht ist, mit welcher Häufigkeit entzündliche Veränderungen in den Abschnitten des Digestionstrakts auftreten, bzw. Veränderungen neuronaler Anteile anderer Organe wie Herz und Nebennieren vorkommen. In der vorliegenden Arbeit sollte daher in einer retrospektiven Studie geklärt werden, welcher Anteil von Vögeln mit phänotypischen Anzeichen einer Drüsenmagenerweiterung histologisch bestätigt werden kann. Um dabei der Frage nachzugehen, welche Organe mit welcher Häufigkeit betroffen sind, wurden in die Untersuchung neben den Organen des Magen-Darm-Trakts auch die Parenchyme von Herz, Leber, Nieren, Nebennieren und Milz mit einbezogen. Aus diesen quantitativen Auswertungen ergibt sich, welche Organe zur histologischen

---

Untersuchung gelangen müssen, um die Diagnose NPMD stellen zu können. Diese Ergebnisse lassen Rückschlüsse auf den sinnvollen Einsatz einer Kropfbioptie und anderen intra vitam Diagnostiken erwarten.

## **2. LITERATURÜBERSICHT**

### **2.1 Die Neuropathische Magendilatation**

#### **2.1.1 Allgemeines zur Neuropathischen Magendilatation**

Bei der Neuropathischen Magendilatation handelt es sich um eine chronisch auszehrende Erkrankung, die durch eine nichteitrige Neuritis bedingt ist und zu Passagestörungen des Gastro-Intestinal-Trakts und ZNS-Störungen führt. Die Erkrankung wurde in der Literatur erstmals Anfang der 80er Jahre erwähnt (Ridgway und Gallerstein, 1983; Clark, 1984; Turner, 1984; Woerpel et al. 1984).

Ursprünglich wurde in der englischsprachigen Literatur die Bezeichnung „macaw wasting disease“ gebraucht (Gerlach, 1991; Gerlach, 1986; Phalen, 1997). Dieser Name geht auf die Beobachtungen zurück, dass in der Hauptsache Aras von einer starken Abmagerung betroffen waren. In der Folge wurde deutlich, dass die Erkrankung auch bei Graupapageien, Kakadus und Sittichen vorkommt (Clark, 1984; Ridgway und Gallerstein, 1983). Aber auch bei Amazonen, Pionusarten, Sittichen und einer Vielzahl anderer Psittaziformes tritt diese Erkrankung auf (Gregory et al., 1995; Doolen, 1994; Gregory et al., 1994). Die heute gebräuchlichen Namen, wie „psittacine neuropathic gastric dilatation“ bzw. Neuropathische Magendilatation der Psittaziden (NPMD), berücksichtigen die Nervenschädigungen und den im Vordergrund stehenden klinischen Befund des erweiterten Drüsenmagens (Gylstorff und Grimm, 1998; Phalen, 1997, Mannl et al., 1987). Im englischen Sprachraum hat sich daher auch der Ausdruck „proventricular dilatation disease“ (PDD) etabliert (Altman et al., 1997).

Generell berichten frühere Veröffentlichungen von einer erhöhten Inzidenz bei Importtieren (Ridgway und Gallerstein, 1983; Woerpel und Rosskopf, 1984). Ein Bericht weist dabei auf das Auftreten der Erkrankung bei neu erworbenen jungen Vögeln hin, welche häufig aus Bolivien importiert worden waren (Woerpel et al., 1984). Allerdings werden als Herkunft von erkrankten Tieren ebenso Zooläden, Zuchtbestände oder normale Haushalte angegeben (Clark, 1984; Ridgway und Gallerstein, 1983). Klinische Beobachtungen weisen darauf hin, dass größten Teils Vögel im Alter zwischen drei und

vier Jahren betroffen sind. Zum Teil erkrankten aber auch wenige Monate alte Tiere (Doolen, 1994; Gregory et al., 1994).

Als Symptome werden in frühen Veröffentlichungen Depression, Anorexie, Gewichtsverlust, Vomit und Kotveränderungen genannt. Besonders und hervorstechend war der pathologisch-anatomische Befund eines stark erweiterten, dünnwandigen, mit Futter angeschoppten Drüsenmagens (Clark, 1984; Ridgway und Gallerstein, 1983). Histologisch zeigte sich im Drüsenmagen eine diffuse Infiltration der Submukosa und Mukosa mit Lymphozyten, Makrophagen und Heterophilen. Aber auch Erosionen und Ulzerationen der Submukosa und Mukosa sowie Verdickung der Tunica muscularis mit Infiltration von Lymphozyten und Makrophagen zwischen den Muskelfasern wurden gefunden.

Gemeinsam waren den Fällen eine Neuritis der Ganglien und Nerven des Magen-Darm-Trakts (Hughes, 1984; Woerpel und Roskopf, 1984; Heldstab et al., 1985; Joyner et al., 1989), sowie die Mitbeteiligung des ZNS in Form einer Enzephalitis und/oder Myelitis (Gregory et al., 1994; Berhane et al., 2001), die auch heute als pathognomonisch gelten.

### **2.1.2 Klinik der Neuropathischen Magendilatation**

Im Vordergrund der klinischen Symptome steht der schlechte Ernährungszustand der betroffenen Vögel. Häufig wird seitens der Tierhalter von einer Gewichtsabnahme bei anhaltender Futteraufnahme berichtet. Später sinkt die Nahrungsaufnahme und das Tier zeigt akute Krankheitszeichen, welche sich schubweise verschlechtern. Teilweise kommt es zur selektiven Aufnahme von kleinen Körnern oder weichem Futter. Vorgestellte Vögel zeigen ein stark reduziertes Allgemeinbefinden, das sich plötzlich verschlechtert hat. Störungen des Gastro-Intestinal-Trakts treten in Form von unverdauten Futterresten im Kot, Diarrhö oder Polyurie, Vomit, Anschoppung des Kropfes und aufgeblähtem Abdomen auf.

Besonders im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit erscheinen zentralnervöse Symptome wie Tremor des Kopfes oder der Flügel, Koordinationsstörungen und Lähmungen der Gliedmaßen, sowie Krämpfe (Berhane et al., 2001; Phalen, 1997; Shivaprasad et al., 1995; Gerlach, 1994; Clark, 1984; Woerpel et al., 1984).



### 2.1.3 Differentialdiagnosen und Diagnostik

Erste Anhaltspunkte für das Vorhandensein einer NPMD bietet, bei einem vorgestellten abgemagerten Vogel mit schlechtem Allgemeinbefinden, ein genauer Vorbericht. Die Beobachtung einer selektiven Aufnahme von weichem Futter, Erbrechen, Durchfall oder von unverdaulichem Futter im Kot gibt Hinweise auf eine NPMD. Auch etwaige Beobachtungen von ZNS-Störungen, wie Ataxien, Tremor von Kopf und Gliedmaßen, Zittern oder Krämpfe sind NPMD-verdächtig, lassen jedoch auch andere Differentialdiagnosen zu. Auch wird die Frage nach der Herkunft (Import, Nachzucht, Zoogeschäft) des vorgestellten Tieres geklärt, wobei besonders interessiert, ob es sich bei dem Vogel um einen Neuzugang handelt oder ob andere Vögel neu in den Bestand gekommen sind, um die Möglichkeit einer Ansteckung oder Stressoren zu ermitteln. Wichtig ist auch differentialdiagnostisch abzuklären, ob eine Aufnahme von Fremdkörpern, Giften (Freiflug, Kupferdrahtkäfig, Erdnüsse) oder eine Futterumstellung stattgefunden haben können.

Eine vorhandene Drüsenmagendilatation wird durch eine Röntgenuntersuchung bildhaft. Diese ist bereits in den Leeraufnahmen erkennbar, oft in Zusammenhang mit einer, in der ventro-dorsalen Ebene sichtbaren, Rechtsverlagerung der Leber auf Grund der Größe des Drüsenmagens. Die Röntgenaufnahmen dienen außerdem dem Ausschluss von Fremdkörpern (z. B. Schwermetallpartikel), Umfangsvermehrungen (z. B. Granulome, Abszesse), anderen Organvergrößerungen oder Luftsackverschattungen, sowie der Beurteilung der Knochen (Osteolyse und Spontanfrakturen bei Tuberkulose) (Wedel, 2004; Grimm, 1991; Bond et al., 1993; Degernes et al., 1996; Phalen, 1997). Sofern beim vorgestellten Vogel Kotabsatz beobachtet werden kann, bieten Aufnahmen mit Bariumsulfat (25 %iges BaSO<sub>4</sub>, 20 ml/kg) als Kontrastmittel Hinweise auf eine NPMD. Ansonsten finden weniger reizende Kontrastmittel, wie z. B. Gastrograin, auf der Basis organischer Jodverbindungen Anwendung. Bei Kontrastaufnahmen wird in der ventro-dorsalen Ebene das Verstreichen der sanduhrförmigen Einziehung zwischen Drüsen- und Muskelmagen deutlich sichtbar, wie auch eine verzögerte Magen-Darm-Passage (nach ca. 3 Std. Kontrastmittel im Dickdarm), was ein wichtiges Indiz für eine NPMD darstellt

(Krautwald-Junghans, 1991). Bei der Beurteilung des Drüsenmagenbefundes muss jedoch beachtet werden, dass seine Größe physiologischer Weise speziesspezifisch variieren kann. Physiologisch ist bei per Knopfsonde ernährten jungen Papageien eine Dilatation von Kropf und Drüsenmagen, welche sich bei Entwöhnung wieder verringert (Grimm, 1991; Bond et al., 1993).

Eine Leukozytose kann, laut klinischer Beobachtungen, bei Blutuntersuchungen NPMD-verdächtiger Patienten auftreten (Rich, 1992; Woerpel et al., 1984), sowie eine Hypoglykämie, Hypoproteinämie und Anämie, welche aus der negativen Energiebilanz resultieren (Ridgway und Gallerstein, 1983). Ein Anstieg der Kreatinkinase, der bei Schädigung quer gestreifter Muskulatur vorliegt, kann zu verzeichnen sein (Ritchie et al., 1997; Phalen, 1997).

Insgesamt gesehen sind, bei dem vielgestaltigen Bild der NPMD, eine Vielzahl von Erkrankungen differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. In Betracht zu ziehen sind chronisch aussehende Erkrankungen, welche einhergehen mit Dilatation, verzögerter Magen-Darm-Passage und ZNS-Störungen, oft in Zusammenhang mit Vomitus und Diarrhö (**Tab. 1**).

Das Hauptaugenmerk gilt zunächst in erster Linie den Erkrankungen, welche das Leitsymptom Drüsenmagendilatation hervorrufen. Hierbei besonders hervorzuheben sind jene Erkrankungen, welche zu einer verzögerten Magen-Darm-Passage und zudem zu ZNS-Störungen führen können, wie Schwermetallvergiftungen, Candidiasis oder ein Rundwurmbefall. Aber auch Erkrankungen, welche keine ZNS-Störungen hervorrufen, wie Polyserositis, Obstruktionen oder die Aufnahme von ungeeignetem Futter gilt es differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. Bei Sittichen und Agaporniden muss zudem eine Megabakteriose ausgeschlossen werden. Zu Dilatationen ohne Passagestörung kann eine Mykobakterien-Infektion, oder die Handaufzucht eines Jungvogels durch Zwangsfütterung führen. Differentialdiagnostisch ebenfalls in Betracht zu ziehen sind weitere aussehende Erkrankungen, welche ZNS-Störungen mit sich bringen. Hier gilt es Vergiftungen durch Pflanzen oder Mykotoxine zu bedenken, aber auch den Befall mit Würmern (Askariden), Toxoplasmose, Virusinfektionen (Paramyxo-, Adeno-, Herpesvirus) und Infektionen mit Enterobakterien oder Chlamydien (Wedel, 2004; Phalen, 1997; Degernes et al., 1996; Filippich und

Parker, 1994; Bond et al., 1993; Grimm, 1991; Graham, 1991; Ingram, 1990; Gerlach, 1986; Graham, 1984; Ridgway, 1983;).

Dem Nachweis von Proglottiden oder Wurmeiern dient die Beurteilung einer Kotuntersuchung unter dem Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung mittels Nativ- (bei massivem Befall) und Flotationsverfahren (mit gesättigter Kochsalzlösung (NaCl)) (Geyer und Grabner, 1991).

Weitere Blutuntersuchungen, um differentialdiagnostisch Paramyxo- oder Adenovirusinfektionen zu diagnostizieren, können in Form von Antigen- oder Antikörper-Nachweisen folgen. Zur weiteren Abklärung einer Blei- oder Zinkintoxikation nach erfolgter Röntgendiagnostik besteht die Möglichkeit der Bestimmung der Serumkonzentration. Eine mykobakterielle Infektion kann durch eine Kotuntersuchung auf säurefeste Stäbchen (Ziehl-Neelsen-Färbung) sowie eine Serumagglutination ausgeschlossen werden. Zudem ist eine histologische Untersuchung einer Leberbiopsie nach Ziehl-Neelsen-Färbung möglich (Wedel, 2004).

Mykosen werden mittels Abstrichen von Rachen, Kropf, Trachea oder auch Kloake diagnostiziert, nachdem die Proben nach entsprechenden Methoden gefärbt (z. B. Giemsa), oder auf Seboursaud-Dextrose Agar angezüchtet wurden (Wedel, 2004).

Nach Ausschluss aller in Frage kommenden Differentialdiagnosen, kann eine Kropfbiopsie (Doolen, 1994; Gregory et al., 1996) oder die invasivere Biopsie von Drüsen- oder Muskelmagen (Bond et al., 1993; Gregory, Taylor, Schmidt, 1997) die Diagnose einer NPMD ermöglichen. Jedoch nur ein positives Biopsieergebnis gilt als beweisend, da nicht immer Nervengewebe in den Proben vorhanden ist bzw. nur ein sehr kleiner Organbereich untersucht werden kann (Phalen, 1997). Eine eindeutige Absicherung der Verdachtsdiagnose NPMD ist daher erst post mortem durch eine pathologische und insbesondere histologische Untersuchung möglich (Gregory et al., 1994).

**Tab. 1: Differentialdiagnostisch bei Verdacht auf NPMD in Betracht zu ziehende aussehende Erkrankungen und ihre Diagnostik**

Krankheitsursache	Diagnostik	Dilatation	Verzögerte Passage	ZNS-Störung	Vomitus	Diarrhoe
Schwermetallvergiftung: Blei, Zink Kupfer	Vorbericht: z. B. Bleihaltige Gardinenschnüre oder Lametta, verzinkter Volierendraht, Messingkäfige (kupferhaltig); Blei: zytoplasmatische Vakuolisierung der Erythrozyten, Anämie, Heterophilie; Serumbleikonzentration	X	X	X	X	X
Candidiasis (Ablösen der Koilinschicht, Ulzera)	Rachen- oder Kropfabstrich (Giemsa- /Haemacolor-Färbung); Kloakenabstrich Anzucht auf Sebouraud-Dextrose-Agar	X	X	X	X	
Nematoden-(Rundwurm)befall => Askariden (Spulwürmer), wandernde Spulwurmlarven im Gehirn bzw. deren Stoffwechselprodukte	Kotuntersuchung, Nachweis der Eier durch Flotationsverfahren	X	X	X		X
Megabakteriose ("Going-light-Syndrom", chronisch-katarrhalische Drüsenmagenentzündung, v. A. Sittiche, Agaporniden)	Kropfschleim-/Kotuntersuchung nativ; gram- und PAS-positiv	X	X		X	X
Polyserositis, z. B. Eileiter-Bauchfellentzündung	Abszesse, eitrige Entzündungen auf Nerven übergehend, verwaschenes Röntgenbild	X	X		X	X
Aufnahme von ungeeignetem/verdorbenem Futter	Vorbericht: z. B. nur Sonnenblumenkerne, schimmeliges Futter	X	X		X	X
Obstruktionen z. B. durch Fremdkörper, Tumore	Röntgen, Ultraschall	X	X		X	

Krankheitsursache	Diagnostik	Dilatation	Verzögerte Passage	ZNS-Störung	Vomitus	Diarrhoe
Mykobakterien-Infektion (aviäre Tuberkulose; besonders Darm dilatiert)	Kotuntersuchung: Säurefeste Stäbchen (Ziehl-Neelsen-Färbung); Serum-Schnellagglutination; Röntgen: Osteolyse, Spontanfrakturen, Leber-, Milz-, Nierenschwellung; Leberbiopsie (ZN-Färbung)	X				X
Jungvogel handaufgezogen	Vorbericht, Alter	X				
Vergiftungen durch Pflanzen	Vorbericht; z. B. Aronstab, Azalee, Efeu, Maiglöckchen, Oleander, Eibe, Judenbart, Narzissen, Wolfsmilchgewächse			X	X	X
Mykotoxinvergiftung: z.B. Aflatoxine des <i>Aspergillus flavus</i> , Mutterkornalkaloide des <i>Claviceps purpurea</i> , Ochratoxine des <i>Aspergillus ochraceus</i> und <i>Penicillium</i> spp., Fusariotoxine des <i>Fusarium</i> spp.	Pilzbefall von Futter evtl. mit UV-Licht sichtbar machen			X	X	

Krankheitsursache	Diagnostik	Diarrhoe	Vomitus	ZNS-Störung	Verzögerte Passage	Dilatation
Zestoden-(Bandwurm)befall	Kotuntersuchung, Nachweis von Proglottiden und/oder Eiern im Kot mittels Nativ- und Flotationsverfahren	X		X		
Toxoplasmose	Vorbericht: Kontakt mit Katzenkot oder rohem Fleisch; serologisch: indirekter Fluoreszenzantikörpertest	X		X		
Paramyxovirus-Infektion	Antikörper-Nachweis: HAH, ELISA; Kot, Trachealabstrich, Gehirn- und Lungengewebe: direkter Nachweis mit Elektronenmikroskop oder nach Anzucht	X		X		
Adenovirus-Infektion	Antigen-Nachweis: Agargel-Diffusionstest und ELISA; Antikörper-Nachweis: Virusneutralisationstest, HAH	X		X		
Herpesvirus-Infektion (Pachecosche Papageienkrankheit)	intranukleäre Einschlusskörperchen in Leber, Milz; Virusgewinnung aus Leber, Milz, Gehirn oder Kotproben und Anzucht auf CAM	X		X		
Enterobacteriaceae-Infektion: Salmonellen, Klebsiellen; Listerien	Erregerisolierung aus Kot, Organen	X		X		
Chlamydien-Infektion (Ornithose/Psittakose)	Konjunktival-/Nasentupfer: Stamp- oder Gimenez-Färbung, Immunofluoreszenztest; Kot/Kloakentupfer, Organproben: Zellkultur; Antigen-Nachweis: ELISA, PCR; Serum-Antikörper-Nachweis: ELISA, Komplementbindungsreaktion; Röntgen: riesige Milz, Leberschwellung, Luftsacktrübung	X		X		

Dargestellt sind die Differentialdiagnosen einer NPMD-Erkrankung und deren Diagnostik, sowie ihre wichtigsten mit NPMD gemeinsamen Symptome.

#### 2.1.4 Krankheitsverlauf und Therapie

Nach derzeitigem Stand der Kenntnisse ist eine Heilung dieser Erkrankung nicht möglich. Beobachtungen zeigen, dass erkrankte Tiere im Einzelfall durch symptomatische Therapie auch längere Zeiträume bis zu Jahren überleben können. Langfristig wird aber eine schubweise Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet, so dass man von einer infausten Prognose ausgeht (Grund, 2004; Phalen, 1997; Gerlach, 1994).

Der Krankheitsverlauf der NPMD variiert dabei sehr stark. Es wird von akut bis chronisch verlaufenden Krankheitsgeschehen berichtet. In der Regel sterben Jungtiere sehr rasch innerhalb weniger Tage bis Wochen, während ältere Vögel unter Umständen monate- bis jahrelang überleben können (Grund, 2004; Phalen, 1986).

Die Therapie beschränkt sich auf symptomatische Behandlungsstrategien (**Tab. 2**). Eine Flüssigkeitssubstitution regt die Ausscheidung von Abbauprodukten an, welche sich in Folge der Stauung des Magen-Darm-Traktes auf Grund von Fehlgärungen ansammeln können. Dies dient somit einer gewissen Entgiftung. Die Gabe von breiiger Nahrung oder kleinen Körnern hilft die Stauung im Bereich des Drüsenmagens zu beseitigen. Oftmals wird von Seiten der Vögel nur mehr weiches Futter aufgenommen. Insgesamt kann dadurch dem Vogelpatienten die Futteraufnahme erleichtert und die Überlebenszeit verlängert werden (Phalen, 1997; Mannl et al., 1987; Phalen, 1986).

Empfehlenswert ist eine unterstützende Behandlung von Sekundärinfektionen durch Bakterien oder Pilze, welche eine Enteritis verursachen, sowie die Behandlung eines etwaig bestehenden Endoparasitenbefalls (Gregory et al., 2000; Degernes et al., 1991; Phalen, 1986; Ridgway und Gallerstein, 1983). Zur symptomatischen Behandlung von Erbrechen oder anderen Magen-Darm-Beschwerden werden Antiemetika und Antacida (Phalen, 1986; Ridgway und Gallerstein, 1983), sowie zur Notfallmaßnahme auch Spasmoanalgetika (Metamizol) empfohlen (Grund, 2004). Eine zusätzliche Zufuhr von Vitaminen bspw. Vitamin B wird ebenfalls angeraten (Joyner, 1989 et al.; Heldstab et al., 1985; Ridgway und Gallerstein, 1983). Die Gabe von Celecoxib zur Inhibition der Cyclooxygenase 2 zum Zurückdrängen einer akuten Entzündung kann sich

lebensverlängernd auswirken, ein tatsächlicher Behandlungserfolg ist allerdings bis heute nicht bewiesen (Dahlhausen, 2001).

**Tab. 2: Symptome und Therapiemöglichkeiten einer vermuteten Erkrankung an NPMD**

<b>Symptom</b>	<b>Therapie</b>
Anschoppung	Weichfutter, kleine Körner
Schwäche	Roboranzien
Gewichtsverlust	Zwangsfütterung von Breinahrung
Vergiftung	Infusionslösungen
Erbrechen	Antiemetika
Magen-Darm-Spasmen	Spasmoanalgetika
Ulzera	Antacida
Entzündung	Cyclooxygenase 2 Inhibitor
bakterielle Sekundärinfektion	Antibiotika
mykotische Sekundärinfektion	Antimykotika
Parasitäre Sekundärinfektion	Antiparasitika

Dargestellt sind Symptome, welche bei einer etwaigen NPMD-Erkrankung auftreten können und ihre zur Behandlung empfohlenen Therapeutika.



---

### 2.1.5 Pathologisch-anatomische Befunde

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung zeigen die Tiere einen starken Grad der Auszehrung, so dass kaum Stammfett zu finden ist (Cazayoux, 1992; Phalen, 1986; Ridgway und Gallerstein, 1983). Das Situsbild wird geprägt vom stark vergrößerten Drüsenmagen, der einen Großteil der Leibeshöhle beansprucht. Angeschoppt mit Futter besitzt er eine äußerst dünne durchscheinende Wand, welche Ulzerationen aufweisen kann (Berhane et al., 2001; Phalen, 1997; Shivaprasad et al., 1995; Cazayoux, 1992; Ridgway und Gallerstein, 1983). Auch Ösophagus (Phalen, 1986; Turner, 1984) und Kropf können mit Futter angeschoppt sein (Berhane et al., 2001). Eine Erweiterung des Muskelmagens und Atrophie der Muskelmagenwand wird ebenfalls beobachtet (Degernes et al., 1991; Hughes, 1984; Woerpel und Rosskopf, 1984). Auch im Dünndarmbereich kann eine Dilatation auftreten, welche zumeist durch Gasbildung zustande kommt (Berhane et al., 2001; Phalen, 1997; Shivaprasad et al., 1995; Degernes et al., 1991; Ridgway und Gallerstein, 1983). Zudem werden im Dünndarmbereich Enteritiden beobachtet (Joyner et al., 1989).

### 2.1.6 Histologische Organveränderungen

Um eine NPMD zu diagnostizieren ist eine histologische Untersuchung notwendig. Als beweisender histopathologischer Befund gilt die nichteitrigte Ganglioneuritis des Magen-Darm-Trakts. Insbesondere im Drüsenmagen sind mononukleäre, größtenteils lymphozytäre Zellinfiltrate, sowie Nervenzelldegenerationen zu finden (Berhane et al., 2001; Gregory et al., 1997; Shivaprasad, 1995 et al.; Cazayoux, 1992; Degernes et al., 1991; Gerlach, 1991; Joyner et al., 1989; Mannl et al., 1987; Heldstab, 1985). Hauptmanifestationsort der neuronalen Veränderungen ist das enterische Nervensystem (ENS) mit seinen beiden größten Plexus submucosus (Meißner Plexus) und Plexus myentericus (Auerbach Plexus) (siehe unten).

Ebenfalls als Kriterium für die Diagnose der NPMD wurde bereits in den 80er Jahren mehrfach eine nichteitrigte Enzephalitis beschrieben, welche häufig im Zusammenhang mit einer Ganglioneuritis des Magen-Darm-Trakts auftritt (Berhane et al., 2001; Gerlach, 1991; Joyner et al., 1989; Mannl et al., 1987). Zur Diagnose mit herangezogen werden auch nichteitrigte entzündliche Veränderungen im Rückenmark und den Spinalganglien (Gerlach, 1991; Berhane et al., 2001).

Von einer nichteitrigten Entzündung des Ganglion coeliacum wurde ebenfalls berichtet (Gerlach, 1991). Neben mesenterialen Ganglien und ZNS sind die neuronalen Anteile anderer Organe wie Herz und Nebenniere, oder periphere Nerven betroffen (Berhane et al., 2001; Shivaprasad et al., 1995; Shivaprasad, 1993; Cazayoux, 1992; Graham, 1991).

Die parenchymatösen Anteile anderer Organe werden bei dieser Erkrankung ebenfalls geschädigt. Im Herzen wird von einer nichteitrigten Myokarditis berichtet (Berhane et al., 2001; Gregory et al., 1997; Cazayoux, 1992; Gerlach, 1991). In der Nebenniere können ebenfalls mononukleäre Entzündungszellinfiltrate angetroffen werden (Gerlach, 1991). Ferner treten Läsionen in der Leber, wie beispielsweise eine chronische moderate Cholangitis und subakute milde Hepatitis auf (Joyner et al., 1989). In Zusammenhang mit einer NPMD treten Folgeerscheinungen, wie eine Serositis, auf (Gregory et al., 1997).

### 2.1.7 Vermutete Ätiologien

Die Ätiologie der NPMD ist bis heute nicht geklärt. Bereits mit der Erstbeschreibung wurde jedoch angenommen, dass an der Krankheitsentstehung einer NPMD ein neurotropes Virus beteiligt ist. Als hinweisend auf eine Viruserkrankung wird die histologisch nachweisbare nichteitrige Polyneuritis gewertet (Woerpel et al., 1984). Ähnliche histologische Veränderungen sind bei virusbedingten Erkrankungen des Wirtschaftsgeflügels wie der Newcastle Krankheit, Influenza oder der Aviären Encephalomalazie beschrieben (Pattison, 1973; Helmboldt, 1972; Mayor, 1968).

Epidemiologische Beobachtungen, wonach innerhalb einer Gruppe in einem Zeitraum von wenigen Monaten mehrere Tiere erkranken können, bestärken die Annahme, dass ein infektiöses Agens als Ursache der Erkrankung in Frage kommen muss (Gerlach, 1991; Graham, 1991).

In Zuchten mit NPMD-Problematik kam es wiederholt zu Krankheitsfällen. Die Inkubationszeiten konnten dabei von Monaten bis Jahren variieren (Phalen, 1986; Turner, 1984).

Frühe Untersuchungen wiesen in Nieren zweier Kuba-Amazonen eosinophile Einschlusskörperchen in vergrößerten Kernen des Sammelrohrepithels nach. In einem Fall konnten dort elektronenmikroskopisch intranukleär Viruspartikel mit elektronendichtem Zentrum von 70-80 nm Größe nachgewiesen werden, welche in Größe, Form und Lokalisation für ein Adenovirus sprachen. Dennoch war ein Zusammenhang mit der Neuritis unwahrscheinlich, da im Nervengewebe beider Amazonen weder Einschlusskörperchen noch Viruspartikel nachgewiesen werden konnten (Heldstab et al., 1985).

Der Vermutung, dass NPMD durch das EEE (eastern equine encephalomyelitis) Virus hervorgerufen wird, lag die Entdeckung dieses Virus bei neugeborenen Vögeln aus einem Bestand mit NPMD-Vorgeschichte zu Grunde. Im Wesentlichen war die Erkrankung charakterisiert durch ein aufgeblähtes Abdomen sowie einen Aszites, wonach diese Erkrankung als Avian Viral Serositis bezeichnet wurde. NPMD-ähnliche histologische Veränderungen waren lymphozytäre Proventrikulitis, hepatozelluläre Nekrose und Serositis (Gaskin et al., 1991). Infektionsversuche mit diesem Virus an

Sittichen und Papageien führten zu Todesfällen bzw. Diarrhoe, Polyurie und unverdaulichem Futter im Darm (Ritchie, 1995; Gaskin, 1992). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bei EEE virus-neutralisierenden Antikörpern bei Vögeln, die an NPMD starben, im Vergleich zur Gesamtpopulation. Weitere Untersuchungen zeigten, dass EEE Virus Antikörper in Vögeln mit und ohne NPMD mit gleicher Prävalenz auftreten (Ritchie, 1995). Gregory et al. untersuchten 56 Psittaziden, darunter 11 Vögel ohne histologische Veränderungen assoziiert mit NPMD auf eine Infektion mit EEE Virus. In keinem der Vögel mit NPMD konnte EEE Virus oder virale RNA nachgewiesen werden (Gregory et al., 1997). Insgesamt gesehen kann davon ausgegangen werden, dass das EEE Virus, welches Avian Viral Serositis verursacht, nicht in Zusammenhang mit einer NPMD steht.

Berichte, wonach in an NPMD erkrankten Vögeln Antikörper von Avian Encephalomyelitis Virus (Picornavirus), Pacheco's disease Virus (Herpes Virus) oder Avian Polyomavirus nachgewiesen werden konnten, blieben ebenfalls Einzelfälle (Hughes, 1984; Woerpel und Roskopf, 1984).

Auch wurden bei weiteren Studien elektronenmikroskopisch in Gewebe oder Ausscheidungen erkrankter Vögel Viruspartikel gefunden, welche morphologische Ähnlichkeit mit Paramyxovirus, Enterovirus, Coronavirus und Reovirus haben. Jedoch trat keines der Viren regelmäßig im Untersuchungsmaterial auf. Regelmäßig zu finden sind lediglich 80-140 nm große pleomorphe Viruspartikel im Kot erkrankter Tiere, bzw. in einem Fall im Zytoplasma von Gehirnzellen (Gregory et al., 2000).

In Nervenzellen des Ganglion coeliacum und Plexus myentericus von vier Kakadus mit typischen Zeichen einer NPMD wurden histologisch intranukleäre und intrazytoplasmatische eosinophile Einschlusskörperchen gefunden (Mannl et al., 1987), wie sie auch für APMV-1 beschrieben worden sind (Tajima et al., 1977; Granzow et al., 1999). Mittels elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurden in intranukleären und intrazytoplasmatischen Einschlusskörperchen von Nervenzellen des Ganglion coeliacum und Plexus myentericus virusähnliche Partikel unterschiedlicher Größe (30 bis 230 nm) aufgespürt (Mannl et al., 1987). Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Kot NPMD-erkrankter Tiere konnten ebenfalls Rückschlüsse auf eine Virusätiologie erfolgen. Harcourt-Brown und Gough beschrieben den Versuch, suspendierten Kot zweier erkrankter Papageien auf Hühnerembryo Leberzellen und

Araembryo Zellen zu geben. Die Untersuchung des Zellkultur-Konzentrats mittels Elektronenmikroskop wies ein kugeliges virusähnliches Partikel von im Durchmesser ca. 83 nm nach, welches behüllt war und umgeben von Projektionen (Harcourt-Brown und Gough, 1997). Bei weiteren Studien war es möglich durch Übertragung von Gewebekomponenten eines an NPMD erkrankten Weißhaubenkakadus (*Cacatua alba*), welche 80 nm große Viruspartikel enthielten, experimentell eine NPMD-typische lymphozytäre Ganglioneuritis hervorzurufen. Klinische Anzeichen konnten bei den infizierten Vögeln nach 11 Tagen bis 3 Monaten beobachtet werden (Gregory et al., 1997). Weitere Übertragungsversuche an fünf Papageien mit gemischten Überständen aus Gewebekomponenten von Kropf, Drüsen-, Muskelmagen und Gehirn, erbrachten ebenfalls positive Ergebnisse. Alle infizierten Tiere entwickelten für NPMD typische klinische und histologische Veränderungen. Ausgeschiedene Viruspartikel eines Papageien konnten später als behülltes RNA-Virus beschrieben werden (Gregory et al., 2000).

Bei Untersuchungen an der eigenen Klinik gelang die Isolierung von Aviären Paramyxoviren (APMV) bei Papageien, welche klinisch und pathologisch-anatomisch klassische NPMD-Symptome zeigten. Post mortem wurden aus deren Rückenmarken Viren gewonnen, welche sich im Elektronenmikroskop als für Paramyxovirinae typische Partikel darstellten und pleomorph, behüllt und im Durchmesser 90-140 nm groß waren. Insgesamt wurden 32 Proben untersucht, wobei in sechs Fällen APMV des Serotyps 1 isoliert werden konnte (Grund et al., 2002; Grund et al., 1998). Bei den isolierten Viren handelte es sich um schwach virulente Varianten des Impfstammes B1. Infektionsversuche an zwei Graupapageien mit oculo-nasaler Infektion und intraperitonealer Reinfektion von APMV-1 Papageien-Isolaten führten jedoch nicht zu einer NPMD Erkrankung.

Bei zwei über einen Zeitraum von 27 und 115 Wochen beobachteten Graupapageien mit bestehender APMV Infektion ergaben die histologischen Untersuchungen für NPMD typische nichteitrige Veränderungen der neuronalen Anteile von Kropf, Drüsen- und Muskelmagen, sowie Herz und Gehirn. Bei beiden Tieren konnten während des Beobachtungszeitraumes paramyxovirusartige Partikel im Kot nachgewiesen werden. Fast 4 Jahre lang wurde eine Taubenhalsamazone als Langzeitpatient mit der klinischen Verdachtsdiagnose NPMD beobachtet. Auch dieses Tier war APMV

---

seropositiv und schied paramyxovirusartige Partikel im Kot aus. Bei den ersten Untersuchungen wurden ein stark reduzierter Ernährungszustand, Apathie und Polyurie festgestellt. Röntgenuntersuchungen ergaben einen erweiterten Drüsenmagen sowie eine verzögerte Magen-Darm-Passage. Nach Behandlung mit Roborantien, Zwangsfütterung und später Breifütterung sowie Vitamin-Substitution, besserten sich der Allgemeinzustand des Tieres und auch die klinischen Befunde. Sporadisch konnte die Besitzerin eine anfallsartige Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit ZNS-Symptomen beobachten. Nach knapp 4 Jahren wurde der Zustand des Tieres zunehmend schlechter und auch die Behandlung mit Flüssigkeitssubstitution, Spasmoanalgetika (Metamizol) und später mit Celecoxib brachte nur kurzfristige leichte Besserung, weshalb der Vogel letztendlich euthanasiert wurde. Post mortem konnte der Verdacht auf eine NPMD pathologisch-anatomisch sowie histologisch bestätigt werden (Grund, 2004).

Die Feststellung, dass es sich bei den isolierten PMV Viren um schwach virulente Varianten des Impfstammes B1 handelt, sowie die lange Inkubationszeit und Chronizität der NPMD machen einen Zusammenhang mit dieser Erkrankung plausibel. Zudem ist die Verbreitung subklinischer APMV-Infektionen sehr hoch.

---

## **2.2 Neuronale Steuerung von Motilität und Sekretion des Magen-Darm-Trakts**

Die Peristaltik des Ösophagus wird im Wesentlichen gesteuert durch die Nerven Glossopharyngeus und Vagus (Denbow, 2000). Eine Art Schrittmacher des gastrointestinalen Regelkreises liegt im Bereich des Isthmus. Der Plexus myentericus dieses Bereichs ist verantwortlich für die Kontraktion besonders von Muskelmagen und Duodenum, aber auch des Drüsenmagens (Chaplin und Duke, 1990). Die Entleerung der Mägen erfolgt reflektorisch. Duodenaler Füllungsdruck sowie Säure-, Aminosäure- und Fettgehalt der Nahrung hemmen die Magenmotilität (Duke und Evanson, 1972). Für die Ausbreitung der Peristaltik über kurze Strecken scheint bei Vögeln besonders das enterische Nervensystem verantwortlich zu sein (Denbow, 2000).

### **2.2.1 Das enterische Nervensystem**

Das enterische Nervensystem (ENS), auch Darmnervensystem bezeichnet, stellt neben dem sympathischen und parasympathischen Nervensystem die dritte Komponente des autonomen Nervensystems (ANS) dar. Dabei basieren Erkenntnisse über Aufbau und Funktion des enterischen Nervensystems auf Untersuchungen an Säugetieren, insbesondere an Meerschweinchen und Mäusen.

Das ENS hat eine Sonderstellung innerhalb des ANS inne, da es nahezu unabhängig von sympathischen und parasympathischen Einflüssen arbeitet (Langley, 1921). Im englischen Sprachraum wird das ENS wegen seiner vielfach vernetzten und kommunizierenden Neuronen auch als „brain in the gut“ oder „little brain“ („second brain“, „abdominal brain“) bezeichnet (Baidan et al., 1995).

Embryonal entwickelt sich das enterische Nervensystem aus den Zellen der vagalen Segmente der Neuralleiste. Von dort besiedeln Vorläuferzellen die kranialen Anteile des Verdauungstrakts, welche sich innerhalb bestimmter Wandschichten nach kaudal ausbreiten (Furness und Costa, 1982).



### **2.2.1.1 Physiologie des enterischen Nervensystems**

Das enterische Nervensystem kann als ausgelagerter Anteil des ZNS betrachtet werden. Es steht mit dem ZNS über sympathische und parasympathische, afferente und efferente Neuronen in Kontakt. Der Anteil des ZNS, der mit den enterischen Neuronen verbunden ist, wird als zentrales autonomes neuronales Netzwerk bezeichnet (Goyal und Hirano; 1996).

Die Funktion des enterischen Nervensystems ist in erster Linie die Steuerung der gastrointestinalen Motilität. Es werden zwei gastrointestinale Funktionszustände unterschieden, welche vom enterischen Nervensystem und von extrinsischen Nervenfasern gesteuert werden: Die interdigestive Phase (Nüchternphase) und die postprandiale Phase (kurz nach der Nahrungsaufnahme).

Die interdigestive Phase ist von zyklischer Nüchternmotilität gekennzeichnet. Sie beginnt mit einer Ruhephase (Phase I), gefolgt von einer Phase mit geringerer Aktivität und unregelmäßigen Kontraktionen (Phase II). Die dritte Phase (Phase III) ist geprägt von intensiven rhythmischen Kontraktionen der Zirkulärmuskulatur und wird durch die Phase IV, einer Periode weniger starker Aktivität, abgelöst, bevor wieder eine Ruhephase folgt.

Kurz nach der Nahrungsaufnahme treten in der postprandialen Phase beständige, unregelmäßige phasische Kontraktionen auf, welche denen der Phase II ähneln. Dies dient der Durchmischung und dem Weitertransport der Nahrung.

Durch lokale Dehnungsreize auf die intestinale Mukosa kommt es zu einem peristaltischen Reflex. Dieser bewirkt über die Aktivierung intrinsischer, primär afferenter Neuronen, Interneuronen und Motoneuronen eine vorantreibende Bewegung. Endoluminale Reize bewirken über neuronal vermittelte Reflexe auch die Modulation des mukosalen Blutflusses und der intestinalen Sekretion, was als sekretomotorischer bzw. vasodilatorischer Reflex bezeichnet wird (Kunze und Furness, 1999; Furness und Costa, 1982).

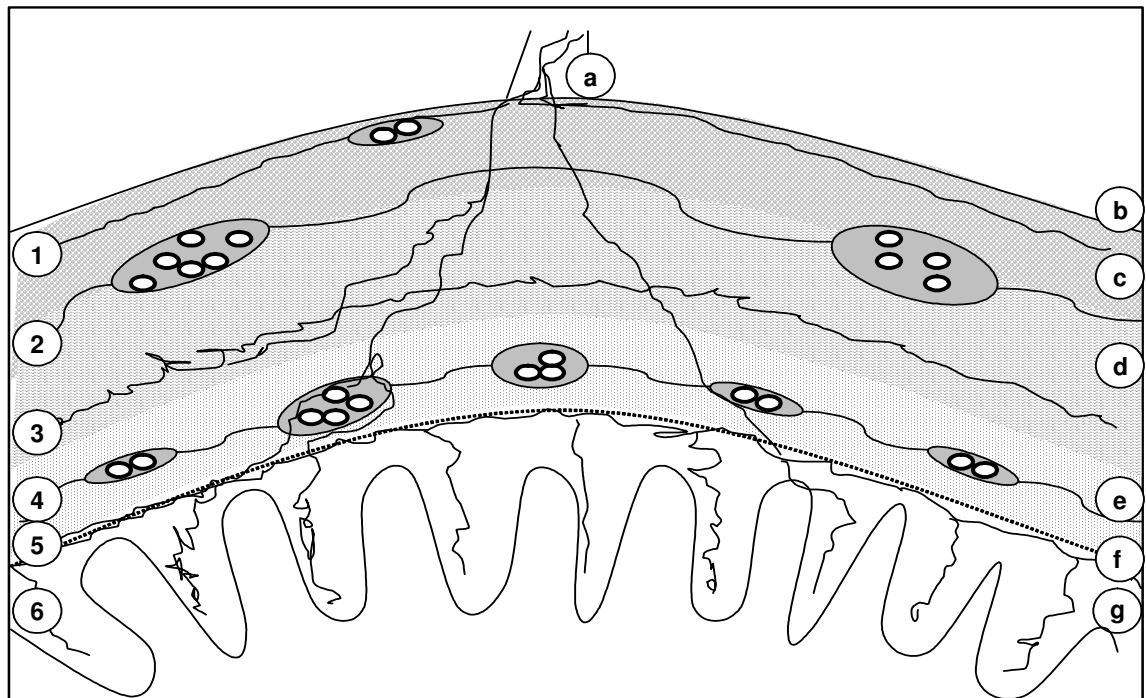
### 2.2.1.2 Aufbau des enterischen Nervensystems

Das ENS besteht im Wesentlichen aus Plexus, welche durch Nervenfaserbündel vernetzt sind. Die beiden größten Plexus sind der Plexus submucosus (Meißner Plexus) und der Plexus myentericus (Auerbach Plexus).

Von der Serosa ausgehend in Richtung Mukosa lassen sich sechs Plexus unterscheiden (**Abb. 1**):

- 1) Der *subseröse Plexus* (**Abb. 1, 1**) liegt innen der Bindegewebsschicht der Serosa an und außen den äußersten Schichten der Längsmuskulatur. Er besteht aus dünnen Nervenfaserbündeln und weist nur wenige Ganglien auf.
- 2) Der *myenterische Plexus* (*Auerbach Plexus*) (**Abb. 1, 2**) befindet sich zwischen der inneren zirkulären Muskelschicht (*Stratum circulare*) und der äußeren Längsmuskelschicht (*Stratum longitudinale*) über die gesamte Länge des Verdauungstrakts. Er besteht aus drei unterschiedlichen Komponenten, dem primären, sekundären und tertiären Plexus. Der primäre Plexus entspricht den myenterischen Ganglien und deren Verbindungssträngen. Vom primären Plexus ziehen dünnere Nervenfaserbündel nach innen und erzeugen ein dichtes Fasernetzwerk ohne Ganglien, welches sekundärer Plexus genannt wird. Die Gesamtheit dünner Nervenfaserbündel, welche den Bereich zwischen primärem und sekundärem Plexus ausfüllen, wird tertiärer Plexus genannt (Furness und Costa, 1982).
- 3) Der *tiefe muskuläre Plexus* (**Abb. 1, 3**) ist in der Zirkulärmuskelschicht von Dünn- und Dickdarm zu finden. Er besteht aus einem Netz von Nervenfasern und ist beinahe ganglienfrei. Dieser Plexus wurde bereits 1893 von Cajal beschrieben.
- 4) Der *submuköse Plexus* (*Meißner Plexus*) (**Abb. 1, 4**) befindet sich im lockeren Bindegewebe der Tela submucosa und bildet ein dichtes Netzwerk aus Ganglien und Verbindungsfasern. Er besteht aus kleineren Ganglien als die des myenterischen Plexus und seine Nervenfaserbündel sind dünner und dichter. Bei den Ganglien kann eine innere und eine äußere Schicht unterschieden werden, da diese größtenteils zweireihig angeordnet sind.

- 5) Der *Plexus der Muscularis mucosae* (**Abb. 1, 5**) liegt als zartes Nervenfasernetz in der Muskelschicht der Lamina muscularis mucosae.
- 6) Der *mukosale Plexus* (**Abb. 1, 6**) liegt als dichtes Nervenfasernetz innerhalb der Lamina propria mucosae (Furness und Costa, 1982).



**Abb.1: Schema des anatomischen Aufbaus des enterischen Nervensystems**

Lokalisation der zum enterischen Nervensystem gehörenden Plexus und Gewebeschichten im systematischen Querschnitt.

**1)** Plexus subserosus; **2)** Plexus myentericus; **3)** tiefer muskulärer Plexus; **4)** Plexus submucosus; **5)** Plexus der Muscularis mucosae; **6)** mukosaler Plexus.

**a)** Mesenterium, **b)** Serosa, **c)** Längsmuskelschicht, **d)** Zirkulärmuskelschicht, **e)** Tela submucosa, **f)** Lamina muscularis mucosae, **g)** Lamina propria mucosae.

### 2.2.1.3 Zellarten des enterischen Nervensystems

Im enterischen Nervensystem lassen sich drei Zellarten unterscheiden (**Abb. 2**):

- Neuronen, die zur Innervation notwendig sind
- Gliazellen für Ernährung und Stützung der Neuronen, sowie zur Signalübertragung
- Interstitielle Zellen zur Modulation gastrointestinaler Motilitätsvorgänge (Übersicht bei Fritsch, 2002).

#### a) Enterische Neuronen:

Die Neuronen des ENS lassen sich nach morphologischen, funktionellen und elektrophysiologischen, sowie immunologischen Gesichtspunkten differenzieren (**Abb. 2**).

Morphologisch lassen sich folgende drei Zelltypen unterscheiden:

- 1) *Dogiel-Typ-I-Zellen* mit einem flachen Zellkörper, dem ein langer Fortsatz sowie zahlreiche kurze, flache, lamellenähnliche Dendriten entspringen. Das Axon zeigt einen ausgedehnten Verlauf in interganglionären Faserbündeln und kann bis zu vier Ganglien passieren bis es schließlich in der Zirkulärmuskulatur endet.
- 2) *Dogiel-Typ-II-Zellen*, deren Zellkörper einen glatten, spindel- oder sternförmigen Bau aufweisen. Von dort entspringen ein Axon und 3 bis 10 Dendriten, welche sich weiter aufspalten und in langen dünnen Fortsätzen enden.
- 3) *Dogiel-Typ-III-Zellen* mit kurzen Dendriten und einem Axon mit wenigen Verzweigungen (Dogiel, 1899)
- 4) *weitere enterische Neuronen*, welche sich keiner dieser Zellgruppen zuordnen lassen (Furness und Costa, 1982).

Funktionell und elektrophysiologisch lassen sich drei Klassen von Neuronen unterscheiden: sensorische Neuronen, Motoneuronen und Interneuronen (Wood, 1994).

Nach ihrem Potentialverhalten können wenigstens vier Neuronengruppen unterschieden werden:

- *S (synaptic)-Neuronen* (Hirst et al., 1974) oder auch *Typ-1-Neuronen* (Nishi und North, 1973): Im ENS ähneln ihre elektrophysiologischen Charakteristika denen typischer Effektorneuronen (z. B. Motoneuronen), wie allerorts im autonomen Nervensystem (Furness und Costa, 1982). Tatsächlich handelt es sich bei S-Neuronen typischerweise um Moto- oder Interneuronen (Wood, 1994; Bornstein et al., 1991). Häufig besitzen diese Neuronen eine typische Dogiel-Typ-I-Morphologie (Hodgkiss und Lees, 1983). Ihr Aktionspotential lässt sich durch Tetrodotoxin (TTX) komplett blocken (Furness und Costa, 1982)
- *AH (afterhyperpolarisation)- Neuronen* bzw. *Typ-2-Neuronen* (Furness und Costa, 1982): Ihrem Aktionspotential folgen zwei Hyperpolarisationen, eine schnelle und eine sich langsam entwickelnde, was als Schutz vor repetitiver Depolarisation dient (Dogiel, 1899; Nishi und North, 1973). Daneben ist in diesen Neuronen das Ruhepotential höher und der Eingangswiderstand niedriger als in S-Neuronen (Furness und Costa, 1982). Diese Neuronen besitzen zumeist eine typische Dogiel-Typ-II-Morphologie (Hodgkiss und Lees, 1983). Zudem handelt es sich bei AH-Neuronen typischerweise um sensorische- oder Interneuronen (Wood, 1994; Bornstein et al., 1991). Ihr Aktionspotential lässt sich nicht durch Tetrodotoxin (TTX) blocken (Vogalis et al., 2001).
- *Typ-3-Neuronen*: Sie zeigen ein sehr hohes Ruhepotential und eine weitgehende elektrische Unerregbarkeit (Katayama und North, 2001).
- *Typ-4-Neuronen*: Diese ähneln den AH-Neuronen. Es treten jedoch keine AH-typischen Hyperpolarisationen auf. Ihr Aktionspotential lässt sich ebenfalls durch Tetrodotoxin (TTX) komplett blocken (Wood, 2001).

Eine immunologische Differenzierung enterischer Neuronen erfolgt durch Nachweis von Neurotransmittern, Neuropeptiden, Enzymen der Neurotransmittersynthese und Signaltransduktion sowie Identifikation spezifischer Rezeptoren.

- *Myenterische Motoneuronen mit Projektionen zur Zirkulärmuskulatur:*

Diese zeigen nahezu allesamt Dogiel-Typ-I-Morphologie. Zur einen Hälfte sind sie Cholinacetyltransferase (ChAT)-positiv, zur anderen sind sie NO (Stickstoffmonoxid)Synthase (NOS)-positiv, während ein sehr geringer Anteil sowohl ChAT als auch NOS exprimiert (Porter et al., 1997).

- *Myenterische Motoneuronen mit Projektionen zur Longitudinalmuskulatur:*

Hier handelt es sich um sehr kleine Neuronen im Randbereich myenterischer Ganglien, welche fast alle cholinerg sind (Brookes, 2001).

- *Aszendierende Interneuronen:*

Sie sind typische S-Neuronen mit Dogiel-Typ-I-Morphologie, welche in oraler Richtung projizieren und sich nur im Plexus myentericus zu finden scheinen (Brookes, 2001).

- *Deszendierende Interneuronen:*

Insgesamt fünf Klassen dieser Neuronen können nachgewiesen werden, welche analwärts auf myenterische Neuronen projizieren. Die Einteilung ist derzeit nicht einheitlich, weswegen hier nicht weiter darauf eingegangen wird (Brookes, 2001).

- *Sensorische Neuronen:*

Sie zeigen die Charakteristika von AH-Neuronen (Li und Furness, 1998) und projizieren allesamt zur Mukosa (Song et al.; 1994). Sie entspringen dem Plexus submucosus und Plexus myentericus und werden durch mechanische und chemische Reize aktiviert (Kunze et al., 1998). Diese Neuronen sind fast alle cholinerg (Li und Furness, 1998).

- *Viszerofugale Neuronen:*

Diese Neuronen sind nur in sehr geringer Zahl vorhanden und projizieren zu den vegetativen prävertebralen Ganglien. Sie entsprechen kleinen Dogiel-Typ-I-Zellen und dienen der Kommunikation zwischen enterischem Nervensystem und extrinsischem vegetativem Nervensystem (Brookes, 2001).

- *Submuköse Neuronen:*

Es handelt sich um primär afferente Neuronen des Plexus submucosus, welche zu Mukosa, submukösen Gefäßen und mukosalen Drüsen projizieren (Song et al., 1992).

**b) Enterische Glia:**

Im enterischen Nervensystem wie auch im ZNS sind, im Gegensatz zum peripheren Nervensystem, keine collagenhaltigen Bindegewebsstrukturen zu finden (Gabella, 1987). Sie umhüllen ganze Nervenfaserbündel im Unterschied zu Gliahüllen peripherer Nerven, die nur einzelne Fasern umgeben (Gabella, 1981). Enterische Glia sind vielgestaltig und besitzen zahlreiche Fortsätze, die von einem zentralen Zellkörper ausgehen, welche der Kommunikation mit anderen Gliazellen dienen (Gershon und Rothman, 1991). Zudem sind sie durch gap junctions miteinander vernetzt (Hanani et al., 1989). Enterische Glia scheinen eine Rolle bei der Ernährung sowie Stützung der Neuronen zu spielen (Broussard et al., 1993) und ebenso bei der Signaltransduktion (Zhang et al., 1998).

### c) Interstitielle Zellen

Die interstitiellen Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Erzeugung und Modulation gastrointestinaler Motilitätsvorgänge (Fritsch, 2002).

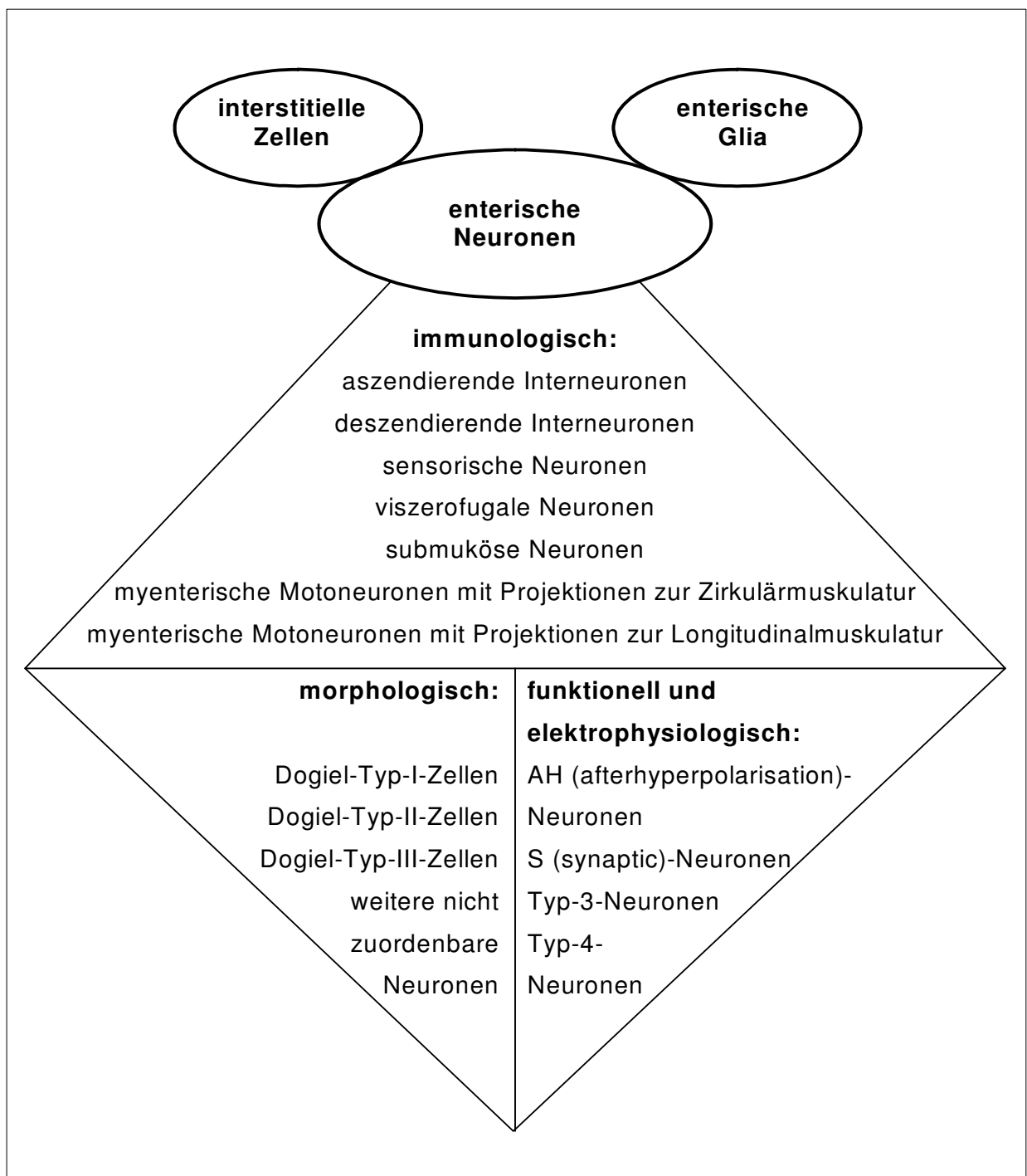
Aufgrund ihrer Lage in den Zwischenräumen der glatten Muskulatur wurden die interstitiellen Zellen als solche bezeichnet. Sie liegen in engem Kontakt zu glatten Muskelzellen und Nervenendigungen (Cajal, 1893). Durchweg sind die interstitiellen Zellen in der Tunica muscularis des Verdauungstrakts zu finden (Sanders, 1996). Es lassen sich drei Gruppen von Zellen unterscheiden:

Die *interstitiellen Zellen des Plexus myentericus (IC-MY)* bilden ein Netzwerk um die myenterischen Ganglien. Sie sind über gap junctions miteinander und an die umgebenden glatten Muskelzellen gebunden. Durch Generierung rhythmischer, lang anhaltender elektrischer Wellen, welche an die glatte Muskulatur weitergeleitet werden, sind sie für die Entstehung der „slow wave“-Aktivität verantwortlich (Barajas-Lopez et al., 1989).

Die *intramuskulären interstitiellen Zellen (IC-IM)* bilden ein dichtes intramuskuläres Netz. Sie dienen als strukturelles und funktionelles Bindeglied zwischen enterischem Nervensystem und glatter Muskulatur. Zwischen den Nervenfasereindigungen und den Muskelzellen bestehen lediglich lose räumliche Verbindungen, während enge Kontakte von interstitiellen Zellen mit Nervenfasern sowie mit Muskelzellen existieren (Gabella, 1987). IC-IMs exprimieren zahlreiche Rezeptoren für Neurotransmitter (Epperson et al., 2000) und spielen eine wichtige Rolle in der inhibitorischen Neurotransmission (Burns et al., 1996) sowie in der exzitatorischen neuromuskulären Signalübertragung (Ward und Sanders, 2001).

Die *interstitiellen Zellen des „deep muscular plexus“ des Dünndarms (IC-IM)*, entsprechen funktionell im Wesentlichen den Intramuskulären (Sanders, 1996).





**Abb. 2: Zellarten des enterischen Nervensystems und Differenzierung enterischer Neuronen**

Dargestellt sind die Zellarten des enterischen Nervensystems, sowie eine Übersicht über die enterischen Neuronen eingeteilt nach morphologischen, funktionellen und elektrophysiologischen, sowie immunologischen Gesichtspunkten.

### 3. MATERIAL UND METHODEN

#### 3.1 Probenentnahme und histologische Technik

Untersucht wurden 100 Papageien, darunter wenige Großsittiche und ein Rothaubenturako. Die Bezeichnung und Einteilung der Vogelgattungen erfolgte nach Wolters 1982. Es handelte sich dabei sowohl um Vögel, die als Klinikpatienten starben oder euthanasiert wurden, als auch um Tierkörper, die zur Sektion eingesandt worden waren. Zur vorliegenden Studie wurden nur Fälle herangezogen, deren Organproben zumindest einen befriedigenden Erhaltungszustand aufwiesen. Die untersuchten Vögel stammten aus einem Zeitraum, der sich von August 1996 bis Mai 2002 erstreckte.

Gewebeproben nicht größer als 1 cm<sup>3</sup> wurden von gut erhaltenen Organen für die histologischen Untersuchungen entnommen (**Tab. 3**).

**Tab. 3: Zur histologischen Untersuchung entnommene Organe**

<b>Organe des Magen-Darm-Trakts</b>	<b>Organe des ZNS</b>	<b>Parenchymatöse Organe</b>
Kropf	Gehirn	Herz
Drüsenmagen	Rückenmark	Leber
Muskelmagen		Lunge
Duodenum		Niere
Jejunoileum		Nebenniere
		Milz
		Pankreas

Angegeben sind die Organe des Magen-Darm-Trakts, des ZNS und die parenchymatösen Organe, welche bei gutem Erhaltungszustand histologisch untersucht wurden.

Danach folgte das Einlegen der Organproben in 3,7 %iges gepuffertes Formalin über mindestens 24 Std. bzw. des Rückenmarks bis zu zwei Wochen. (Verwendet wurde Formaldehydlösung mind. 37 %, zur Analyse, stabilisiert mit ca. 10 % Methanol der Firma Merck. Als Pufferlösung diente PBS [engl.: Phosphate buffered saline] bei einem pH-Wert von 7,4) (**Tab. 4**).

**Tab. 4: Herstellung von 2,5 l PBS 10-fach**

Menge	Reagenz	Qualität	Firma
200 g	NaCl	reinst	Fa. Merck
5 g	KCl	zur Analyse	Fa. Roth
36 g	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x 2H <sub>2</sub> O	zur Analyse	Fa. Merck
5 g	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	zur Analyse	Fa. Merck
Aqua dest. ad 2,5 l			

Dargestellt sind die zur Herstellung von 2,5 l 10-fach PBS benötigten Mengen der verwendeten Reagenzien sowie deren Qualität und Herkunft.

Die Rückenmarke wurden nach ca. 2-wöchiger Fixierung für mindestens 8 Tage entkalkt, und dazu in ein 1:1 Gemisch aus 2 %iger Zitronensäure (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, zur Analyse, Fa. Merck) mit 20 %iger Natriumzitratlösung (C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NaO<sub>7</sub>, rein, Fa. Riedel-de Haën) eingelegt.

Nach der Fixierung erfolgte der Zuschnitt der Organe in bis zu 3 mm dicke Scheiben. Diese wurden in die zuvor beschrifteten Plastikeinbettkassetten (Fa. ThermoShandon) mit wieder verwendbaren Edelstahldeckeln (Fa. ThermoShandon) gelegt. Danach wurden die Präparate mindestens eine Stunde zum Verdrängen des Formalins in fließendem Leitungswasser gewässert. Gemeinsam mit mehreren anderen Kassetten wurden diese in einen Gewebekorb geschichtet, welcher in den

Gewebeeinbettautomaten (Citadel, ThermoShandon) eingehängt wurde. Dort wurden die Organproben der Reihe nach vollautomatisch in 12 Behälter getaucht:

zuerst zum Entwässern in eine aufsteigende Ethanolreihe ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , ca. 99 %, vergällt mit ca. 1 % Methylethylketon, Merck), dann zur Entfernung des Alkohols in Intermedium (Aceton =  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ , zur Analyse, Merck und Xylol =  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$ , zur Analyse, Merck) und zuletzt in erwärmtes Paraffin (Histoplast Pellets, ThermoShandon)(**Tab. 5**).

**Tab. 5: Reagenzien im Gewebeeinbettautomaten**

Anzahl der Flüssigkeitsbehälter	Reagenz
2	Ethanol 70 %
2	Ethanol 80 %
2	Ethanol 96 %
2	Ethanol 100 %
1	Aceton
1	Xylol
2	flüssiges Paraffin

Dargestellt sind die Anzahl der Flüssigkeitsbehälter pro Reagenz und deren Reihenfolge von oben nach unten.

In jedem Behälter verblieb der Gewebekorb eine Stunde lang. Der Korb wurde zur besseren Durchdringung der Gewebeteile automatisch alle 10 Minuten auf und ab bewegt. Am Ende eines Durchlaufs verblieb der Gewebekorb im Paraffin, bis er manuell entfernt wurde. Die Kassetten wurden dem Korb entnommen und in das Paraffinbecken des Paraffinausgießsystems (ThermoShandon, Histocentre 2) eingelegt. Das Einblocken der Organstückchen in Paraffin erfolgte mit Hilfe einer Paraffinausgießdüse und unterschiedlich großen Edelstahlgießformen (Fa.

---

ThermoShandon), welche mit den Plastikeinbettkassetten als Träger für die fertigen Blöcke versehen wurden. Danach wurden die noch flüssigkeitsgefüllten Formen zum Härten auf die Kälteplatte des Histocentres gelegt. Nach vollständigem Erkalten entfernte man die Edelstahlgießformen. Von den fertigen Paraffinblöcken wurden am Rotationsmikrotom (2055 Autocut, Leica) 4 µm dicke Dünnschnitte angefertigt und diese auf Objektträger (Superfrost, Fa. Roth) aufgezogen. Die fertigen Schnitte sollten mindestens eine Stunde lang trocknen. Dies erfolgte in einem Trockenschrank bei 27°C. Danach konnten die Schnitte gefärbt werden. Die Färbung geschah automatisiert nach der Hämalaun-Eosin Methode (Romeis, 1989) auf einer Färbebank (Linistain GLX, Fa. ThermoShandon) (**Tab. 6**).

**Tab. 6: Reagenzien zur automatisierten Hämalaun-Eosin Färbung**

<b>Anzahl der Küvetten</b>	<b>Reagenz</b>
3	Histoclear
2	Ethanol 100 %
2	Ethanol 96 %
1	Aqua dest.
3	Mayers Hämatoxylin, gefiltert
1	3 % HCl 1N in 70 %igem Ethanol
3	Leitungswasser fließend
3	Eosin Y, aqueous, 0,5 %ig
1	Aqua dest.
3	Ethanol 96 %
3	Ethanol 100 %
2	Histoclear

Genannt sind die zur Hämalaun-Eosin Färbung in der Färbekbank benötigten Reagenzien, sowie die Anzahl der hierfür verwendeten Färbeküvetten.

Die Objektträger wurden an Objektträgerhaltern befestigt und auf eine Förderkette gesteckt. Zunächst durchliefen sie einen Trockenraum, in dem das Paraffin geschmolzen wurde. Danach tauchten die Objektträger nacheinander für ca. 20 Sekunden in die jeweiligen Küvetten, beginnend mit dem Intermedium Histoclear (Xylolersatz, Fa. ThermoShandon) über eine absteigende Alkoholreihe in Mayers Hämatoxylin (Mayers Hämalaulösung für die Mikroskopie, in vitro, Fa. Merck) und HCl-Alkohol, weiter in die Eosinlösung und über eine aufsteigende Alkoholreihe wieder in Histoclear (**Tab. 6**). Das Eindeckeln der gefärbten, noch feuchten Schnitte erfolgte mit histoclearlöslichem Eindeckmittel (Histomount, ThermoShandon) und unterschiedlich großen Deckgläsern (Fa. Roth). Die fertigen Präparate wurden über mehrere Stunden, am besten über Nacht, luftgetrocknet.

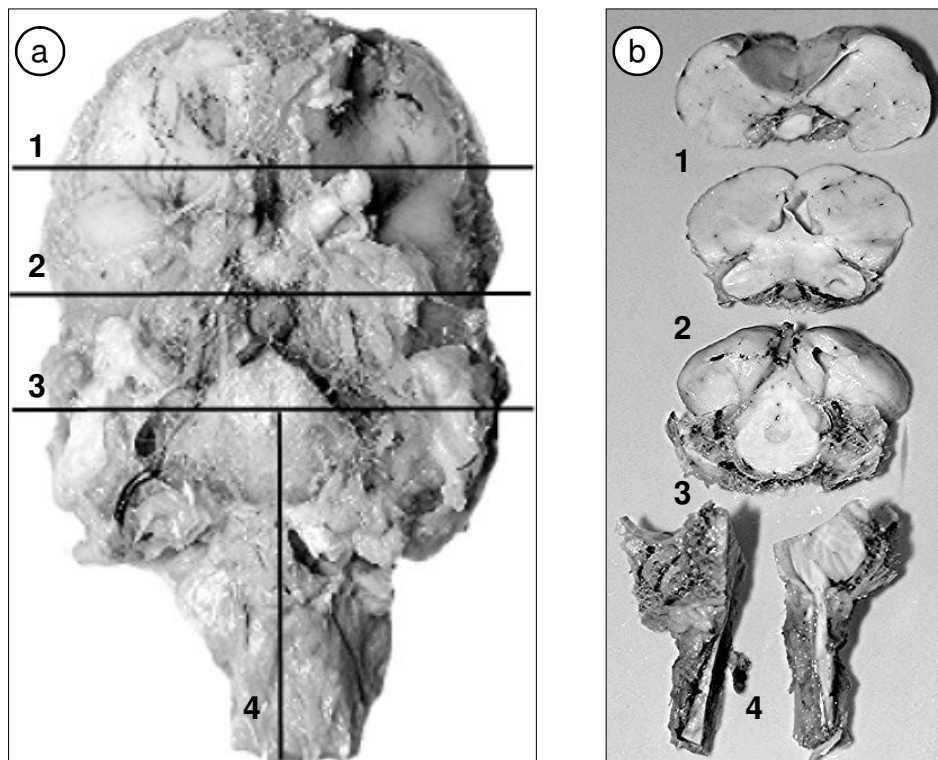
Die mikroskopische Beurteilung wurde an einem Lichtmikroskop (Leitz Laborlux S, Fa. Leica) durchgeführt. Für die Fotografien stand ein weiteres Mikroskop derselben Firma (Leitz Aristoplan), sowie eine Digitalcamera (Leica DC 300 F) zur Verfügung.

---

### 3.2 Gehirn- und Rückenmarkspräparation

Die Gehirne wurden wie oben beschrieben behandelt. Es erfolgten ein Querschnitt im vorderen Großhirnbereich, ein Querschnitt im Bereich der Hypophyse durch Mittelhirn und Großhirn, sowie ein weiterer im Bereich von Stammhirn, Mittelhirn und Kleinhirn. Kleinhirn und Stammhirn wurden zudem längs, in der Medianen, geschnitten (**Abb. 3**).



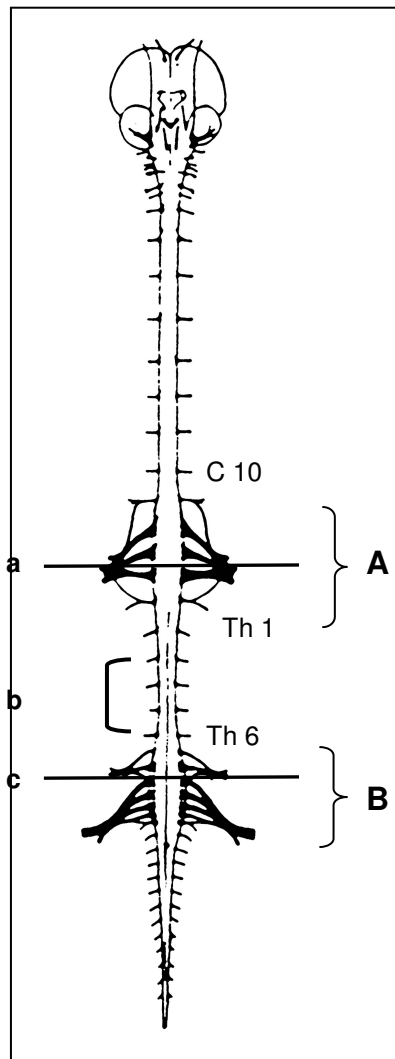


**Abb. 3: Schnittebenen bei der Gehirnpräparation**

Dargestellt sind die Schnittführungen, welche bei der Gehirnpräparation angewandt wurden vor (a) und nach der Präparation (b). Die Schnittbereiche wurden durch Zahlen und Balken verdeutlicht (a) bzw. die zugehörigen Schnittebenen durch Zahlen gekennzeichnet (b).

1) Querschnitt im vorderen Großhirnbereich; 2) Querschnitt im Bereich der Hypophyse durch Mittelhirn und Großhirn; 3) Querschnitt im Bereich von Stammhirn, Mittelhirn und Kleinhirn; 4) Längsschnitt durch Kleinhirn, Stammhirn und verlängertes Mark.

Die Rückenmarkspräparate wurden, wie oben berichtet, fixiert und entkalkt. Anschließend erfolgte der Zuschnitt. Es wurde aus 3 Bereichen (Plexus brachialis, pars thoracalis, Plexus lumbosacralis) je eine ca. 3 mm dicke Scheibe im Querschnitt entnommen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Spinalganglien mit angeschnitten wurden (**Abb. 4**)



**Abb. 4: Schnittebenen bei der Rückenmarkspräparation**

Dargestellt sind die Schnittführungen, die bei der Rückenmarkspräparation angewandt wurden. Die schwarzen Balken geben die Schnittebenen im Plexus brachialis Bereich (**a**) und Plexus lumbosacralis Bereich (**c**) an.

Aus dem mit [ markierten Thorakalbereich (**b**) wurde pro Rückenmark jeweils eine Probe entnommen.

(**A** Plexus brachialis; **B** Plexus lumbosacralis und Plexus pudendus)  
(Sturkie's, Avian Physiology 2000)

## 4. ERGEBNISSE

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 100 Papageien, bei denen Anzeichen einer Neuropathischen Magendilatation (NPMD) vorlagen, post mortem auf feingewebliche Veränderungen untersucht. Diese Patienten zeigten vorberichtliche bzw. klinische oder pathologisch-anatomische Befunde, welche auf eine NPMD hindeuteten. Bei der histologischen Untersuchung dieser Patienten zeigte ein Großteil in einem oder mehreren Organen des Magen-Darm-Trakts bzw. des Gehirns, des Herzens oder der adrenalen Ganglien Veränderungen im Sinne einer Neuritis nonpurulenta. Eine NPMD konnte so bei 73 % durch die histologische Untersuchung diagnostiziert werden.

Im Folgenden werden die quantitativen Aussagen betreffend der Stammdaten, der pathologisch-anatomischen Untersuchungen sowie der histologischen Untersuchungen dieser Tiere dargestellt.

### 4.1 Quantitative Auswertung der Untersuchungsergebnisse der an NPMD erkrankten Papageien

#### 4.1.1 Auswertung der Stammdaten

Bei der überwiegenden Anzahl der untersuchten Tiere mit der histologischen Diagnose NPMD konnte aus den Patientenblättern ein Vorbericht ermittelt werden (87,7 %) (**Abb. 5, A**). In über der Hälfte dieser Fälle (56,2 %) wurden im Vorbericht Symptome einer NPMD berichtet („verdächtig“). Dies umfasste Vögel, welche unverdaute Körner im Kot ausschieden oder Futter vor dem Fressen einweichten, aber auch Tiere, welche nur weiches Futter aufnahmen. Ebenso handelte es sich um Papageien, bei welchen Erbrechen oder übermäßiges Absondern von Schleim teils zusammen mit Durchfall auftrat. Auch Tiere, welche eine Gewichtsreduktion trotz ungestörter Futteraufnahme zeigten, wurden dieser Rubrik zugeordnet. Darüber hinaus zeigten Vögel z. T. Gleichgewichtsstörungen oder krampfartige Anfälle. Andere Tiere waren mit einem

nachweislich an NPMD erkrankten Partnertier vergesellschaftet, bzw. stammten vorberichtlich aus einem Bestand mit NPMD Problematik.

Eine weitere Gruppe bildeten Vögel deren „Vorbericht unspezifisch“ für eine NPMD war (23,3 %). In diese Gruppe wurden Vögel eingestuft, die ausschließlich unspezifische Symptome wie Apathie, Durchfall oder Inappetenz zeigten. Bei den Vögeln der letzten beiden Gruppen („plötzlicher Tod“, „Vorbericht irreführend“) lagen verdächtige pathologisch-anatomische Untersuchungsergebnisse vor, auf Grund dessen diese Tiere in das Kollektiv aufgenommen worden waren. Die erstere Gruppe umfasst wenige Fälle, bei denen ein „plötzlicher Tod“ des Tieres (5,5 %) beobachtet worden war. Die Patientenbesitzer konnten in diesen Fällen keine vorherigen Krankheitssymptome beobachten. Bei der Gruppe „Vorbericht irreführend“ deutete der Vorbericht keinesfalls auf eine NPMD hin (2,7 %). Einer dieser Vögel hatte vorberichtlich eine Zubildung an der Kloake während der zweite an Atembeschwerden litt.

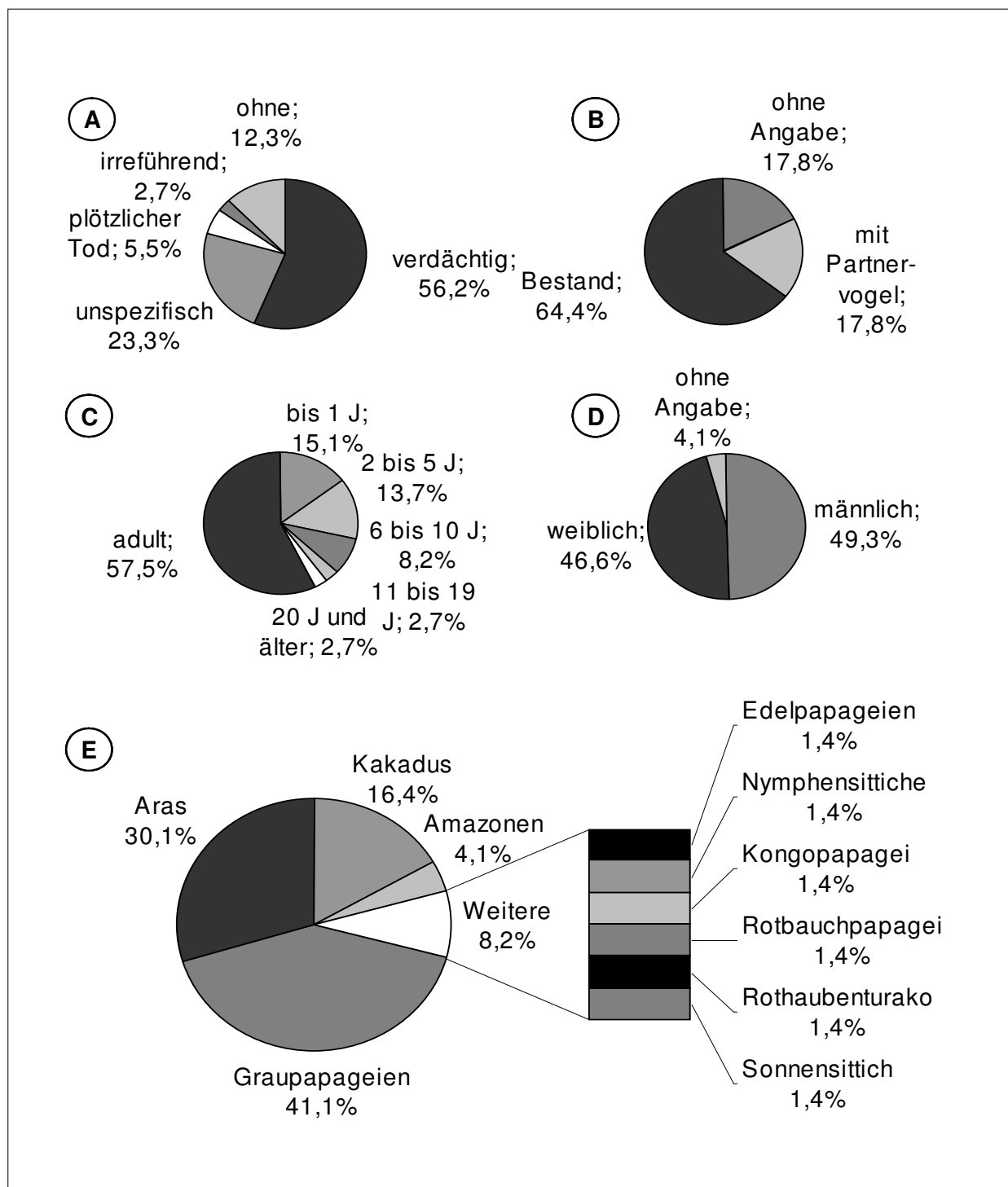
Über die Haltungsform lagen bei der Mehrzahl der Probanden (82,2 %) Angaben vor (**Abb. 5, B**). Aus einem Bestand stammten 64,4 % der untersuchten Papageien. In 17,8 % der Fälle gaben die Klienten an, einen Partnervogel zu besitzen. Kein an NPMD erkranktes Tier stammte aus einer Einzelhaltung.

Das genaue Alter war, anhand der Angaben in den Patientenblättern, bei 42,5 % der Fälle ersichtlich (**Abb. 5, C**). Die anderen Vögel, bei welchen keine exakten Altersangaben vorhanden waren, wurden unter Beachtung des äußeren Erscheinungsbildes - insbesondere des Federkleids - als „adult“ (57,5 %) eingestuft. Von den Tieren mit genauer Altersangabe verstarb die Mehrzahl innerhalb der ersten fünf Lebensjahre (28,8 %). Davon waren 15,1 % bis zu einem Jahr alt, wobei es sich ausschließlich um Jungtiere handelte welche bereits flügge waren. In einem Alter zwischen zwei und fünf Jahren starben 13,7 % der Vögel. Die weiteren Altersgruppen waren die der sechs- bis zehnjährigen mit 8,2 %, die der elf bis 19jährigen mit 2,7 % und die der über 20jährigen mit ebenfalls 2,7 %.

Bei den insgesamt 73 untersuchten an NPMD erkrankten Vögeln handelte es sich bei 46,6 % um weibliche und bei 49,3 % um männliche Tiere, welche somit geringfügig in der Mehrzahl waren (**Abb. 5, D**). Bei drei (4,1 %) zur histologischen Untersuchung

eingesandten Tieren war im Vorbericht kein Geschlecht angegeben und konnte auch histologisch nicht festgestellt werden.

Bei der Einteilung der Vögel des erkrankten Kollektivs nach Gattungen stellten den größten Anteil der 73 an NPMD erkrankten Vögel mit 41,1 % die Graupapageien (*Psittacus erithacus*) dar (**Abb. 5, E**). Weitere stark vertretene Gattungen waren Aras (*Ara*, 30,1 %), Kakadus (*Cacatua*, 16,4 %) und Amazonen (*Amazona*, 4,1 %). Andere Gattungen waren nur durch Einzeltiere vertreten und wurden in der Rubrik „weitere“ zusammengefasst (8,2 %). Diese Gruppe setzte sich aus jeweils einem Edelpapagei (*Eclectus roratus*), Nymphensittich (*Nymphicus hollandicus*), Kongopapagei (*Poicephalus guilielmi*), Rotbauchpapagei (*Poicephalus rufiventris*) und Sonnensittich (*Aratinga solstitialis*) zusammen. Zu dieser Gruppe zählt auch der einzige nicht zur Ordnung der Psittaciformes gehörende Vogel, ein Rotschopfturako (Genus: *Tauraco*, Subgenus: *Proturacus*, *Tauraco erythrolophus*).



**Abb. 5: Zusammensetzung des Patientenkollektivs von Papageien mit NPMD**

Dargestellt ist die Einteilung der untersuchten NPMD-Vögel (n=73) nach den Kriterien Vorbericht (A), Haltungsformen (B), Altersgruppe (C) und Geschlecht (D). Ebenfalls dargestellt ist die Speziesverteilung (E).

---

Die Auswertung der saisonalen Verteilung der auftretenden NPMD-Fälle (**Tab. 7**) ließ keinen eindeutigen Trend erkennen. Im Jahresdurchschnitt waren die Anzahl der Proben in den Monaten Januar, Oktober, November und Dezember mit jeweils 8 bzw. 9 Patienten am höchsten. Betrachtet man die Häufigkeit der auftretenden Fälle innerhalb eines Jahres, so lässt sich dieser Trend nicht immer nachvollziehen.

Betrachtet man beispielsweise die Anzahl gestorbener Vögel im Dezember, so ist zu erkennen, dass diese durch die hohe Anzahl im Jahre 2000 gestorbener Vögel zustande kommt, während in anderen Jahren deutlich weniger Tiere in dieser Zeit starben. Ebenfalls zeigt sich eine hohe Anzahl gestorbener Vögel beispielsweise im Oktober, obwohl in den Jahren 1996/1997, 2001 und 2002 kein Tier in diesem Monat verstarb.

**Tab. 7: Todeszeitpunkte von Papageien mit der Diagnose NPMD**

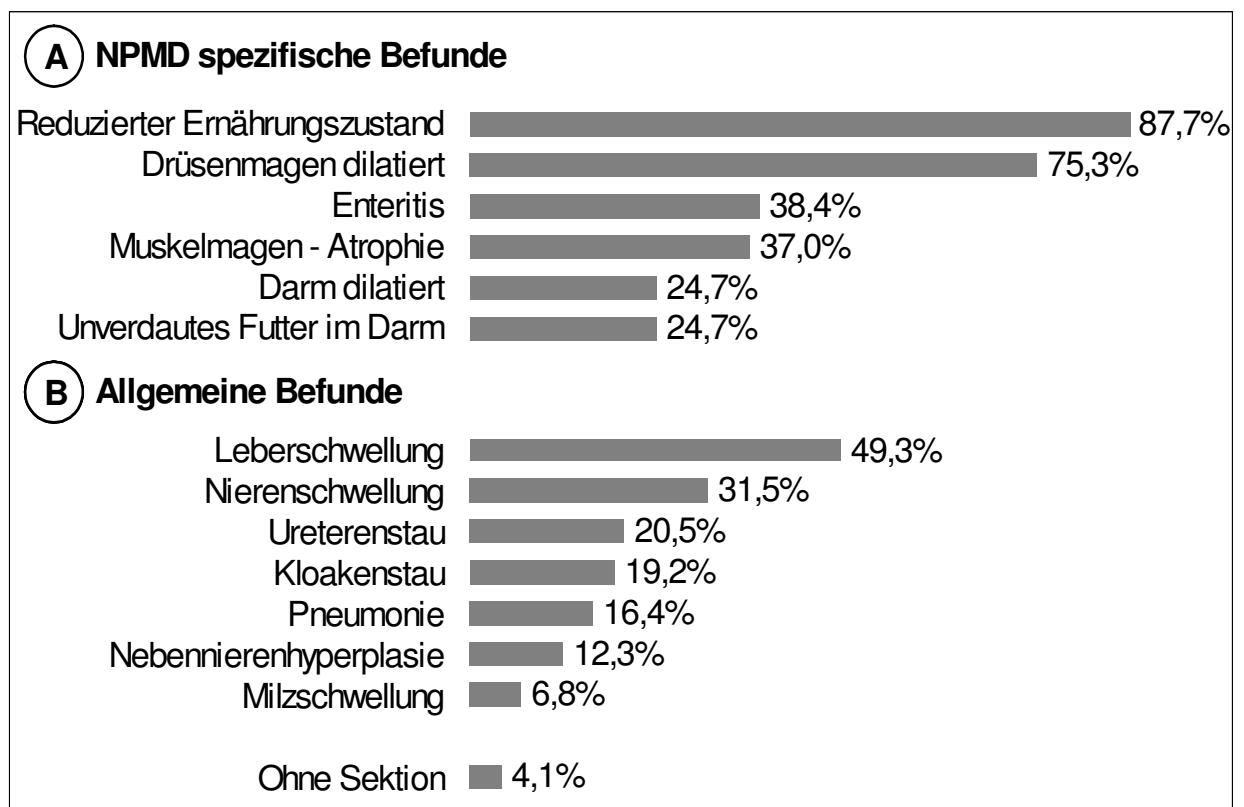
	1996-1997	1998	1999	2000	2001	2002 (bis Mai)	Anzahl gesamt pro Monat
<b>Januar</b>		1	1	1	4	1	8
<b>Februar</b>				1	1		2
<b>März</b>	1		1	4		1	7
<b>April</b>		1	1		2		4
<b>Mai</b>			1	1	2	1	5
<b>Juni</b>			1	3	1		5
<b>Juli</b>		1	3	1	2		7
<b>August</b>		1	1		3		5
<b>September</b>	1		1	1	2		5
<b>Oktober</b>		3	2	3			8
<b>November</b>		1	2	1	4		8
<b>Dezember</b>	2	1	1	4	1		9
<b>Anzahl gesamt pro Jahr</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>15</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>3</b>	<b>73</b>

Dargestellt ist die saisonale Abhängigkeit der Todeszeitpunkte des Kollektivs der NPMD-Vögel in Bezug auf die Sterbemonate, sowie die Todeszeitpunkte aufgegliedert nach den einzelnen Jahren.



#### 4.1.2 Pathologisch-anatomische Befunde

Der Großteil (95,9 %) der an NPMD gestorbenen oder euthanasierten Vögel wurde einer pathologisch-anatomischen Untersuchung unterzogen (**Abb. 6**). Bei den übrigen drei Tieren (4,1 %) handelte es sich um in Formalin fixierte Organeinsendungen.



**Abb. 6: Pathologisch-anatomische Befunde von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt ist die Häufigkeit der dominierenden pathologisch-anatomischen Veränderungen. Neben denen als typisch für die NPMD geltenden Befunden (**A**) wurden auch allgemeine Befunde (**B**) aufgeführt.

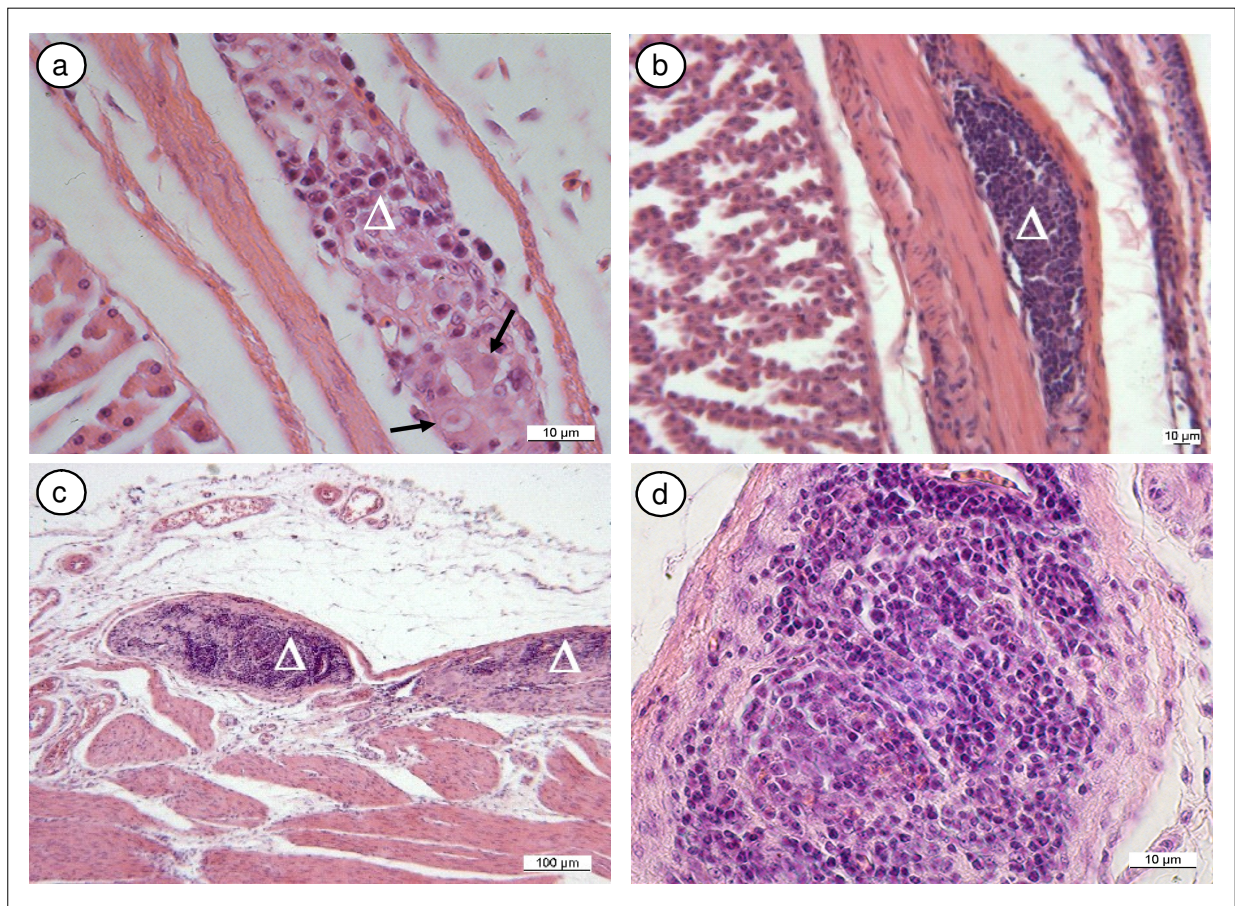
Bei den NPMD spezifischen Befunden wies die überwiegende Anzahl der Vögel (87,7 %) einen leicht bis erheblich reduzierten Ernährungszustand auf (**Abb. 6, A**). Bei drei Viertel (75,3 %) der untersuchten Tiere wurde ein erweiterter Drüsenmagen festgestellt. Die weiteren, als Indizien für eine NPMD geltenden Merkmale, wie eine Atrophie der Muskularis des Muskelmagens und das Vorhandensein von unverdaulichem Futter im Darm konnten mit 37 % bzw. 24,7 % wesentlich seltener gefunden werden. Etwa ebenso oft konnte eine Enteritis (38,4 %) beobachtet werden. In etwa einem Viertel der Fälle trat auch eine Dilatation der Darmschlingen, insbesondere des Duodenums, auf (24,7 %).

Bei den allgemeinen Symptomen (**Abb. 6, B**) war in knapp der Hälfte der Fälle (49,3 %) eine Leberschwellung zu verzeichnen. In fast einem Drittel der Fälle trat eine Nierenschwellung (31,5 %) auf. Ein Ureterenstau war in einem Fünftel der Fälle (20,5 %) zu sehen und beinahe ebenso häufig (19,2 %) ein Kloakenstau. Eine Pneumonie wurde in 16,4 % der Fälle diagnostiziert. Andere Befunde wie Hyperplasie der Nebennieren (12,3 %) oder Milzschwellung (6,8 %) waren seltener zu finden.

### 4.1.3 Histologische Ergebnisse

#### 4.1.3.1 Histologische Befunde des Magen-Darm-Trakts

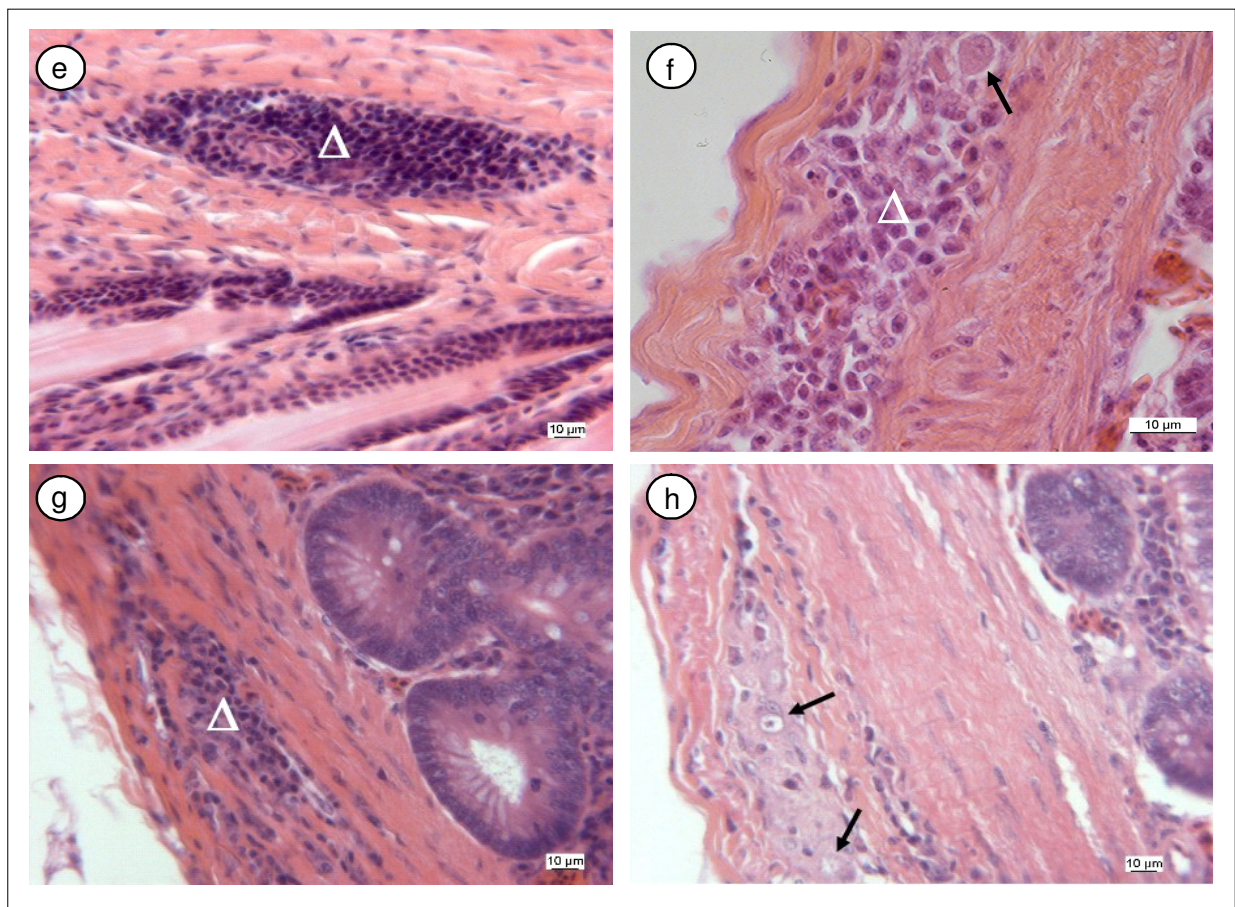
Bei der histologischen Untersuchung des Magen-Darm-Trakts standen Veränderungen des Nervensystems im Vordergrund. Auftretende nicht eitrige Neuritiden waren gekennzeichnet durch massive mononukleäre Entzündungszellinfiltrate, assoziiert mit Nerven oder Ganglien. Häufig konnten diese Veränderungen im Bereich des Auerbach Plexus (Pl. myentericus), zwischen Ring- und Längsmuskelschicht der Tunica muscularis, oder des im submukösen Bindegewebe gelegenen Meißner Plexus (Pl. submucosus) gefunden werden, welche die Hauptanteile des enterischen Nervensystems darstellen. Je nach Schweregrad traten die Entzündungszellen vereinzelt (**Abb. 7, a/f**) bzw. massiv auf (**Abb. 7, c/d**), so dass Ganglien nahezu vollständig ausgefüllt waren und in einigen Fällen keine Neuronen sichtbar waren (**Abb. 7, d**). Zum Teil traten derartige Veränderungen bereits bei der Übersichtsvergrößerung im Mikroskop deutlich hervor (**Abb. 7, c**). Dies betraf in der Hauptsache die subserösen Ganglien des Magen-Darm-Trakts. Bei sichtbaren Nervenzellen war die Entzündung verbunden mit einer Degeneration der benachbarten Nervenzellen, die sich in Kernveränderungen wie randständigen oder vergrößerten Zellkernen darstellten, welche häufig zusätzlich von einem Hof umgeben waren (**Abb. 7, a**). Ebenfalls konnten Ganglien beobachtet werden, deren Neuronen degeneriert bis nekrotisch waren, jedoch ohne zellige Infiltration (**Abb. 7, h**). Neben den, mit dem Nervengewebe assoziierten, entzündlichen Infiltraten wurden mononukleäre Entzündungszellinfiltrate im Bereich von Serosa, Mukosa, Submukosa und Muskularis, perivaskulär oder subserös (**Abb. 7, b/e/g**), aufgefunden.



**Abb. 7: Histopathologische Befunde des Magen-Darm-Trakts von Papageien mit der Diagnose NPMD (a-d)**

Dargestellt sind histopathologische Veränderungen des Magen-Darm-Trakts, welche in erster Linie geprägt waren durch eine Neuritis nonpurulenta. Veränderungen in subserösen Ganglien des **Drüsenmagens** (a; b) variierten von leichten mononukleären Entzündungszellinfiltraten (a; Δ), die einhergingen mit Neurodegeneration (→), bis zu massiven mononukleären Entzündungszellinfiltraten (b; Δ) zwischen den Muskelfasern der Ringmuskulatur. Histopathologische Veränderungen am **Muskelmagen** (c; d; e) manifestierten sich ebenfalls in subserösen Ganglien mit starken mononukleären Infiltraten (Lymphozyten) (c; Δ). Teilweise waren auf Grund der massiven nichteitrigen Entzündung die betroffenen Ganglien frei von neuronalen Strukturen (d).



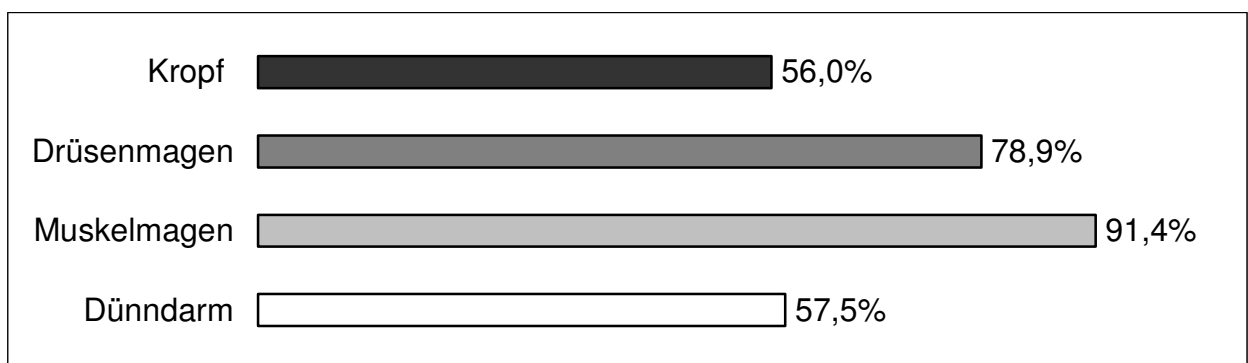


**Abb. 7: Fortsetzung (e-h)**

Auch konnten im Muskelmagen deutliche mononukleäre Entzündungszellinfiltrate zwischen den Muskelfasern der Längsmuskulatur gefunden werden (**e**;  $\Delta$ ). Dezentere mononukleäre Entzündungszellinfiltrate konnten auch im **Dünndarm** (**f**; **g**; **h**) im Bereich subseröser Ganglien festgestellt werden (**f**;  $\Delta$ ), welche einhergingen mit Neurodegeneration (**f**;  $\rightarrow$ ). Die Muskelfasern der Ringmuskulatur waren teilweise infiltriert mit mononukleären Entzündungszellen (**g**;  $\Delta$ ). Auch zeigten subseröse Ganglien Neurodegeneration (**h**;  $\rightarrow$ ) ohne sichtbare assoziierte Entzündungszellen.

{**a**, **f**: Sonnensittich weibl. 3 J.; **b**, **g**, **h**: Weißhaubenkakadu männl. adult; **c**, **d**: Nymphensittich männl. 9 M.; **e**: Weißhaubenkakadu männl. Juvenil. Vergrößerung: **a**, **d**, **f** x 850; **b** x 200; **c** x 86; **e**, **g**, **h** x 330}

Untersucht wurde die Häufigkeit von Neuritis, Neurodegeneration und nichteitrigen, nicht mit neuronalem Gewebe assoziierbaren, Entzündungszellen in ihrer Gesamtheit, in Bezug auf die einzelnen Abschnitte des Magen-Darm-Trakts (**Abb. 8**). Hierbei wird deutlich, dass insbesondere die Mägen betroffen waren. Es zeigte sich, dass insbesondere die Muskelmägen am häufigsten von histologischen Veränderungen betroffen waren (91,4 %). Geringer, jedoch immer noch bei über drei Viertel der Fälle, war der prozentuale Anteil der histologisch veränderten Drüsenmägen (78,9 %). Aber auch die anderen Abschnitte des Gastro-Intestinal-Trakts wurden bei mehr als der Hälfte der Fälle als histologisch verändert beurteilt (Kropf 56,0 %, Dünndarm 57,5 %).



**Abb. 8: Anteile der, im Sinne nonpurulenter Entzündung und Neurodegeneration veränderten, Organe des Magen-Darm-Trakts von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt sind im direkten prozentualen Vergleich die histologisch veränderten Anteile von ■ Kropf (n=25), ■ Drüsenmagen (n=57), ■ Muskelmagen (n=70) und □ Dünndarm (n=40)

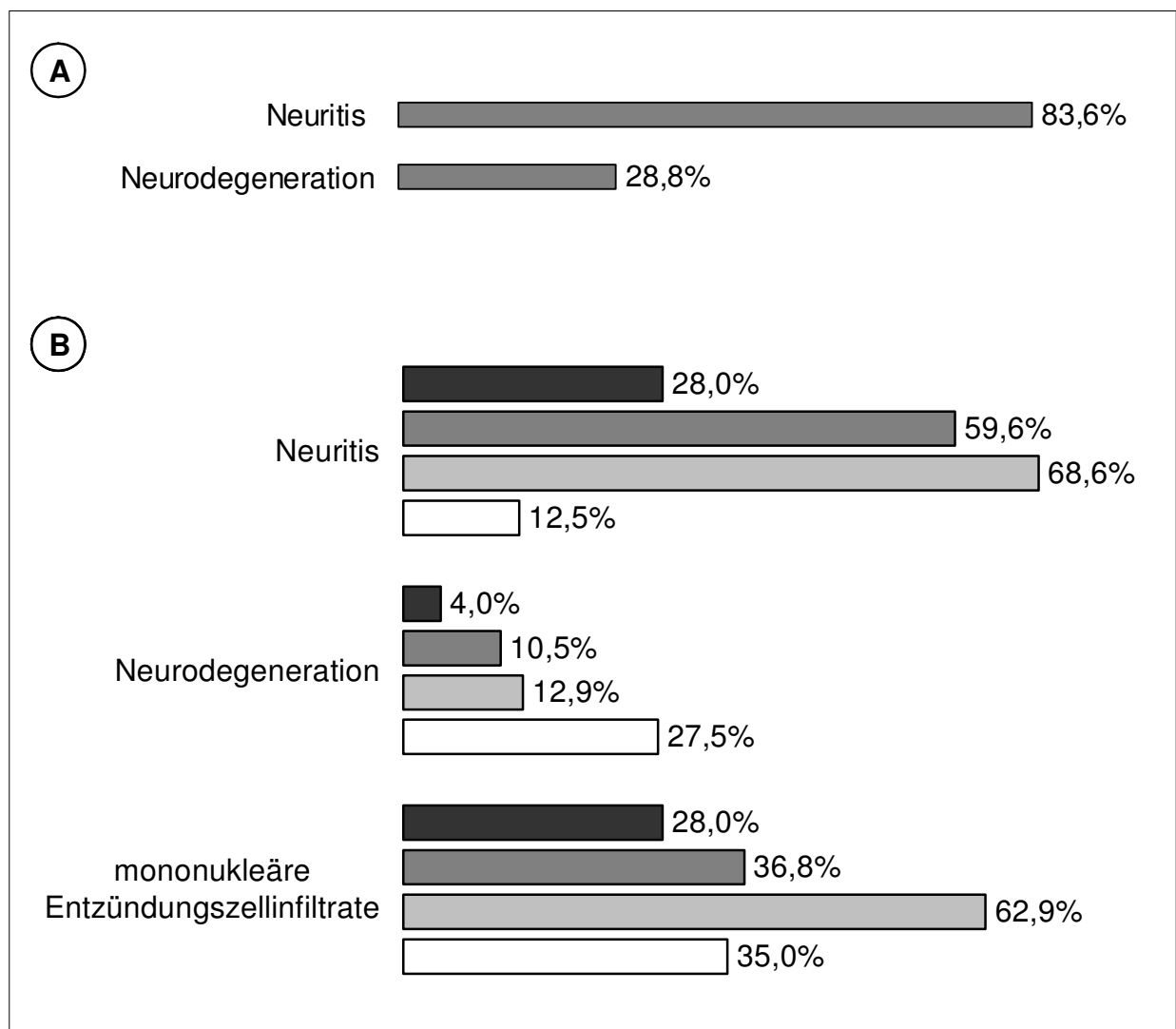
Die histologische Untersuchung des Magen-Darm-Trakts belegt zudem, dass bei den Befunden die entzündlichen Veränderungen im Sinne einer Neuritis nonpurulenta überwogen (**Abb. 9, A**). Derartige Veränderungen traten in 83,6 % aller an NPMD erkrankten Papageien auf. Lediglich eine Neuronendegeneration konnte bei 28,8 % dieser untersuchten Vögel gefunden werden.

Prüft man die einzelnen Organe des Magen-Darm-Trakts hinsichtlich Neuritiden, Neuronendegeneration sowie Entzündungszellinfiltraten ohne Bezug zu Nervengewebe

(**Abb. 9, B**), so wird deutlich, dass ein Großteil des Nervengewebes, insbesondere der Mägen, in Mitleidenschaft gezogen war. Mehr als die Hälfte der untersuchten Muskelmägen (68,6 %) und Drüsenmägen (59,6 %) wiesen eine Neuritis nonpurulenta auf. Jedoch nur bei 28 % der Kröpfe und 12,5 % der Dünndärme konnten diese Art der Veränderungen gefunden werden.

Mononukleäre Entzündungszellinfiltrate ohne sichtbare Assoziation zu neuronalem Gewebe waren bei den Muskelmägen in knapp zwei Drittel der Fälle (62,9 %) zu finden, während es bei den Drüsenmägen nur über ein Drittel (36,8 %) waren. In den Dünndärmen konnten in 35 % und in den Kröpfen in 28 % der Fälle nichteitrige Entzündungszellen nachgewiesen werden.

Ausschließlich Neuronendegeneration zeigten 27,5 % der Dünndärme, 12,9 % der Muskelmägen, 10,5 % der Drüsenmägen und 4 % der Kröpfe.



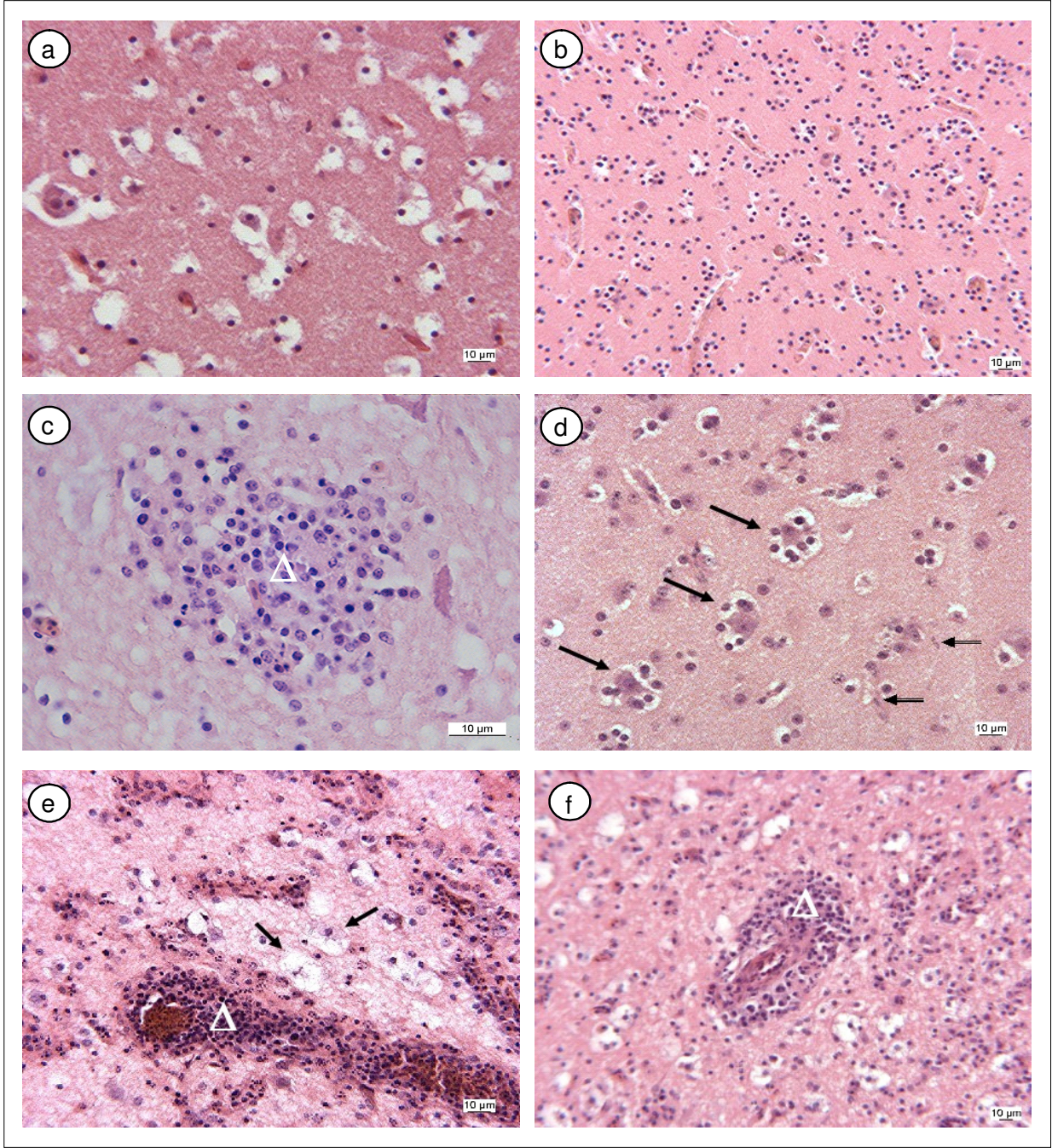
**Abb. 9: Histologische Veränderungen im Magen-Darm-Trakt von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt sind (A) die Häufigkeit von Neuritiden (nichteitrige Entzündungszellinfiltrate in neuronalem Gewebe) und Neurodegenerationen aller genannten Organe insgesamt, sowie (B) die Häufigkeit von Neuritiden, Neurodegenerationen und weiteren mononukleären Entzündungszellinfiltraten qualitativ aufgegliedert nach ■ Kropf (n=25), ■ Drüsenmagen (n=57), ■ Muskelmagen (n=70) und □ Dünndarm (n=40)



#### 4.1.3.2 Histologische Befunde des Zentralen Nervensystems

Bei der histologischen Untersuchung der Gehirne standen Veränderungen degenerativer Art im Vordergrund. Dabei traten insbesondere degenerierte bis nekrotische Neuronen auf. Neben ödematösen und/oder randständigen Zellkernen wiesen diese Zellen teils einen sie umgebenden Hof auf, bzw. war deren Zellkörper nur mehr als Fragment erhalten (**Abb. 10, a, c, d, e**). Diese Zelllyse der Neuronen führte zu einer Vakuolisierung des Neuropils (**Abb. 7a**). Häufig konnte Neuronophagie beobachtet werden, mit Besatz degenerierter Neuronen von rundkernigen Gliazellen (**Abb. 10, d**). Gliazellen (Oligodendroglia) wurden auch oft in vermehrtem Maße im Neuropil verteilt angetroffen (Gliazellproliferation) (**Abb. 10, b**). Zusätzlich traten vermehrt zahlreiche kleine längliche chromatinreiche Mikrogliazellen (Hortega Zellen) auf, die im gesunden Gehirn optisch nur selten in Erscheinung treten. Diese Mikroglia waren assoziiert mit degenerierten oder von Gliazellen umgebenen Neuronen (**Abb. 10, d**). Als Zeichen einer massiven entzündlichen Reaktion galten Ansammlungen von nichteitrigen Entzündungszellen um Blutgefäße (perivaskuläres Cuffing). Teilweise waren diese Infiltrate auch innerhalb des Gefäßendothels im Sinne einer „Vaskulitis“ zu finden (**Abb. 10, e, f**). Die Übergänge zwischen diesen beiden Befunden waren häufig fließend. In einem oder mehreren Gehirnbereichen konnten auch nicht Gefäß assoziiert Ansammlungen von mononukleären Entzündungszellen auftreten (**Abb. 10, c**). Zu den Befunden, die in besonderem Maße für eine Erkrankung des Vogels an NPMD sprechen, gehört jede Art von nichteitriger Entzündungszellinfiltration.



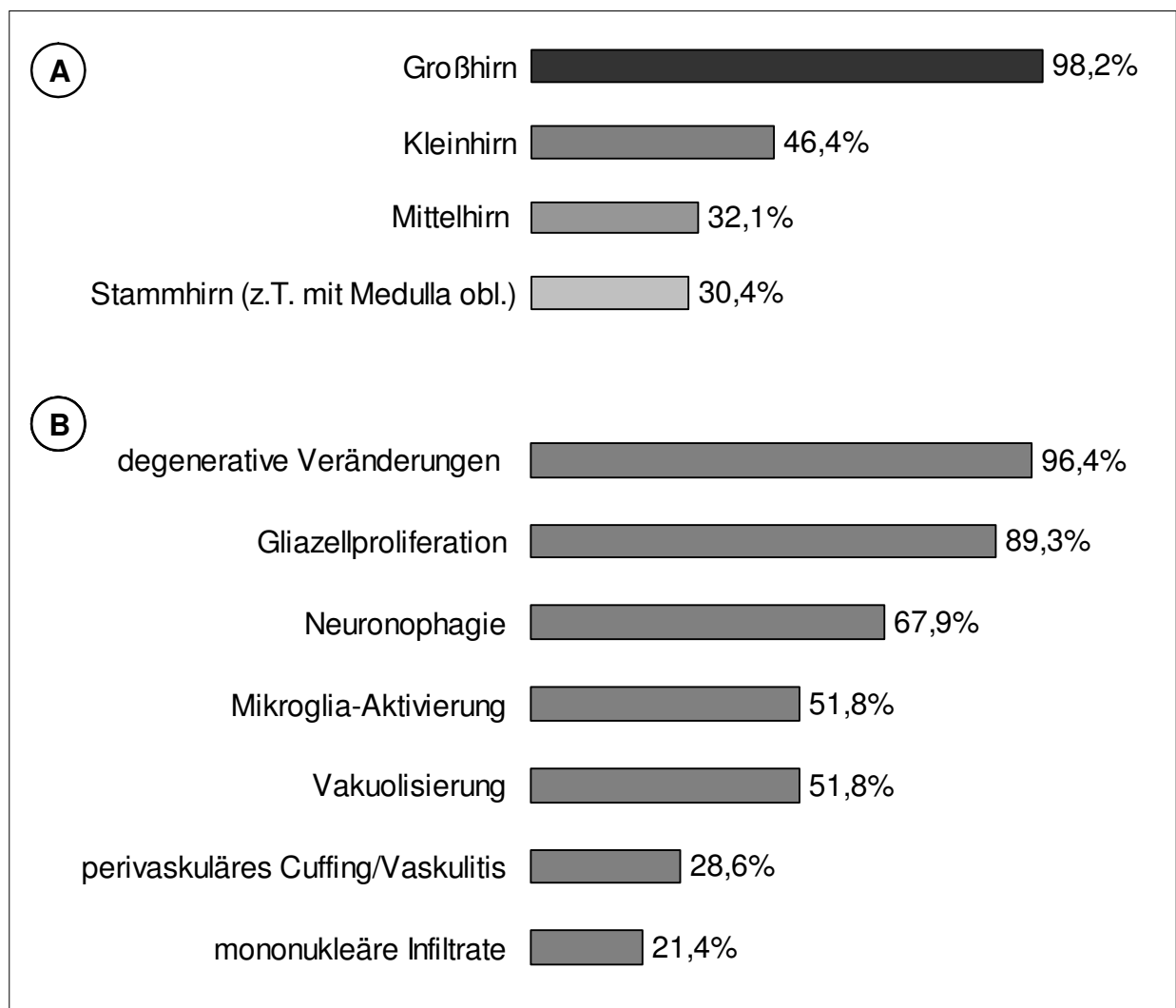
**Abb.10: Histopathologische Befunde im Großhirnbereich von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt sind histopathologische Veränderungen an den Gehirnen der Vögel mit NPMD. Diese wurden dominiert von degenerativen Veränderungen der Neuronen (**a, c, d, e, f**), die teilweise Hohlräume im Sinne einer vakuolären Degeneration hinterließen (**a, e, f**). Ebenfalls konnte oftmals eine Proliferation der Gliazellen diagnostiziert werden (**b, f**). Seltener waren Infiltrate mononukleärer Zellen zu sehen, die aus Lymphozyten und Gliazellen (**c; Δ**) bestehen konnten. Zahlreiche degenerierende Neuronen - umgeben von Gliazellen im Sinne einer Neuronophagie - waren zu finden (**d; ➔**). Weniger häufig waren Mikrogliazellen zu erkennen (**d; ⇐**), welche im gesunden Gehirn kaum zu finden sind. Teilweise waren in großflächigen Bereichen die Blutgefäße angefüllt mit mononukleären Entzündungszellen entsprechend einer Vaskulitis (**e; Δ**) bzw. umgeben von perivaskulären Cuffs nichteitriger Entzündungszellen (**f; Δ**).

{**a**: Kongo-Graupapagei weibl. adult; **b**: Ekuadoramazone weibl. 3 J.; **c, e, f**: Weißhaubenkakadu männl. juvenil; **d**: Venezuelaamazone weibl. adult. Vergrößerung: **a, d, e** x 330; **b, f** x 200; **c** x 850}

---

Bei der histologischen Untersuchung konnte festgestellt werden, dass jedes untersuchte Gehirn Veränderungen zeigte. Dabei zeigte eine Unterteilung in einzelne Gehirnregionen (**Abb. 11, A**), dass insbesondere die Großhirnbereiche verändert waren (98,2 %). Hier waren hauptsächlich im Rindenbereich die Neuronophagien und Gliaproliferationen zu finden. In knapp der Hälfte der Fälle (46,4 %) war das Kleinhirn von Veränderungen betroffen. Auch fanden sich Veränderungen im Mittelhirn (32,1 %) bzw. Stammhirn mit verlängertem Mark (30,4 %).



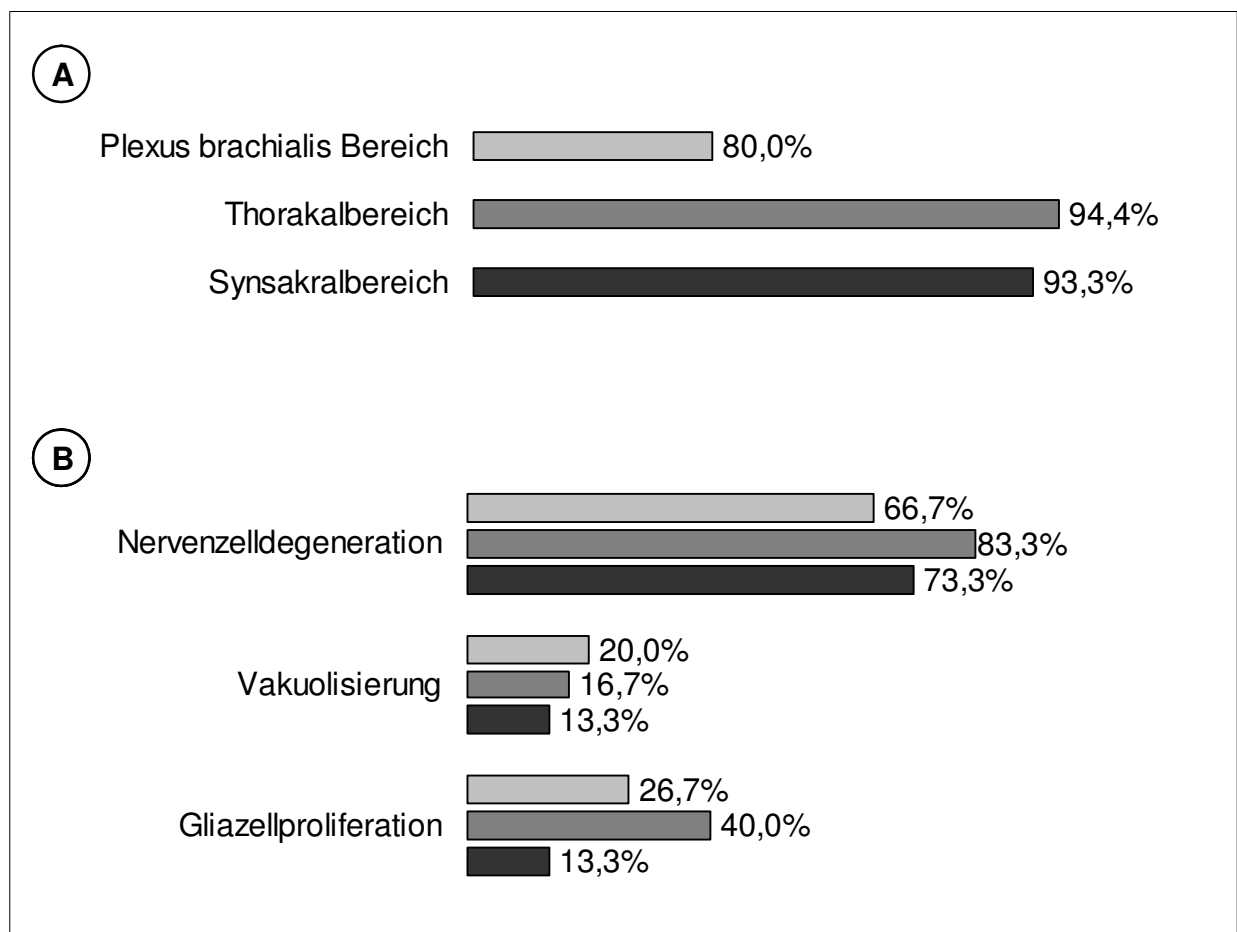
**Abb. 11: Histopathologische Gehirnbefunde und histologisch veränderte Gehirnregionen von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt ist **(A)** die Häufigkeit histologischer Veränderungen in den verschiedenen Gehirnregionen sowie **(B)** alle quantitativ ausgewerteten histologischen Gehirnveränderungen bezogen auf alle histologisch untersuchten Gehirne (n=56).

Die quantitative Auswertung verdeutlichte, dass die histologischen Befunde durch degenerative Veränderungen geprägt wurden, die bei 96,4 % der Gehirne nachweisbar waren (**Abb. 11, B**). In sehr hoher Zahl konnten auch Gliazellproliferation (89,3 %) und Neuronophagie (67,9 %) gefunden werden. Über die Hälfte der untersuchten Gehirne wiesen Mikroglia-Aktivierung (51,8 %) auf. Diese Veränderungen waren zumeist in der Großhirnrindenregion zu finden.

Eine Vakuolisierung des Neuropils zeigte ebenfalls über die Hälfte (51,8 %) der Tiere. In mehr als einem Viertel der Fälle waren perivaskuläre Cuffs bis hin zu einer Vaskulitis (28,6 %) vertreten. Ansammlungen von mononukleären Entzündungszellinfiltraten konnten bei über einem Fünftel (21,4 %) der Papageien entdeckt werden. Perivaskuläre Cuffs und mononukleäre Entzündungszellinfiltrate anderorts im Sinne einer Encephalitis nonpurulenta zusammengekommen ergaben 41,1 %. Diese Veränderungen sind Ausdruck gesteigerter Phagozytose in den betroffenen Gehirnen.

Vom Rückenmark wurden jeweils drei Teilbereiche untersucht (**Abb. 12**). Im vorderen Bereich die Region des Plexus brachialis, im mittleren Bereich ein Anteil zwischen dem 3. und 5. Thorakalwirbel und im hinteren Bereich ein Anteil des Symsakrums (siehe Material und Methoden **Abb. 4**). Insgesamt wurde bei 25 an NPMD erkrankten Vögeln das Rückenmark untersucht, wobei zum Teil nur bestimmte Bereiche beurteilbar waren. Bei der quantitativen Auswertung der histologischen Untersuchungen der drei Rückenmarksabschnitte konnte festgestellt werden, dass insbesondere im thorakalen und symsakralen Segment häufig Veränderungen zu finden waren (**Abb. 12, A**). Zudem konnte erkannt werden, dass der vordere Rückenmarksabschnitt etwas weniger häufig von Veränderungen betroffen war im Vergleich zum mittleren und hinteren Bereich. Der Anteil der veränderten Thorakalbereiche betrug 94,4 %, während es im Symsakralbereich 93,3 % und im Plexus brachialis Bereich mit 80 % am wenigsten waren.



**Abb. 12: Gesamtanteile histologisch veränderter Rückenmarksabschnitte und histopathologische Befunde der untersuchten Rückenmarksabschnitte von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt ist (A) die Häufigkeit histologischer Veränderungen der drei Rückenmarksabschnitte ■ Plexus brachialis (n=15), ■ Thorakalsegment (n=18) und ■ Synsakralbereich (n=15) sowie (B) die quantitative Auswertung der diagnostizierten histopathologischen Befunde.

In den untersuchten Rückenmarken traten degenerierte bis nekrotische Nervenzellen („Nervenzelldegeneration“) auf, sowie Vakuolisierung des Neuropils („Vakuolisierung“) und eine vermehrte Anzahl an Gliazellen („Gliazellproliferation“). Im Gegensatz zu den Gehirnen waren die Rückenmarke frei von mononukleären Entzündungszellen im Sinne einer Neuritis nonpurulenta (Abb. 12, B). Derartige Infiltrate waren aber teilweise in den Spinalganglien vertreten. Da die Spinalganglien nur unregelmäßig im histologischen

Schnitt vorhanden waren, gingen diese jedoch nicht in die Beurteilung ein. Rückenmarke, die eine oder mehrere der oben genannten Veränderungen aufwiesen, wurden als „histologisch verändert“ beurteilt (**Abb. 12, A**).

Die quantitative Auswertung der histopathologischen Rückenmarksbefunde ergab, dass es sich bei den Veränderungen in der Hauptsache um Nervenzelluntergänge handelte (**Abb. 12, B**). Diese waren im Bereich des Thorax (83,3 %) und Sympakrums (73,3 %) besonders auffällig. Geringer war mit 66,7 % der Anteil an Nervenzelldegenerationen im Bereich des Plexus brachialis.

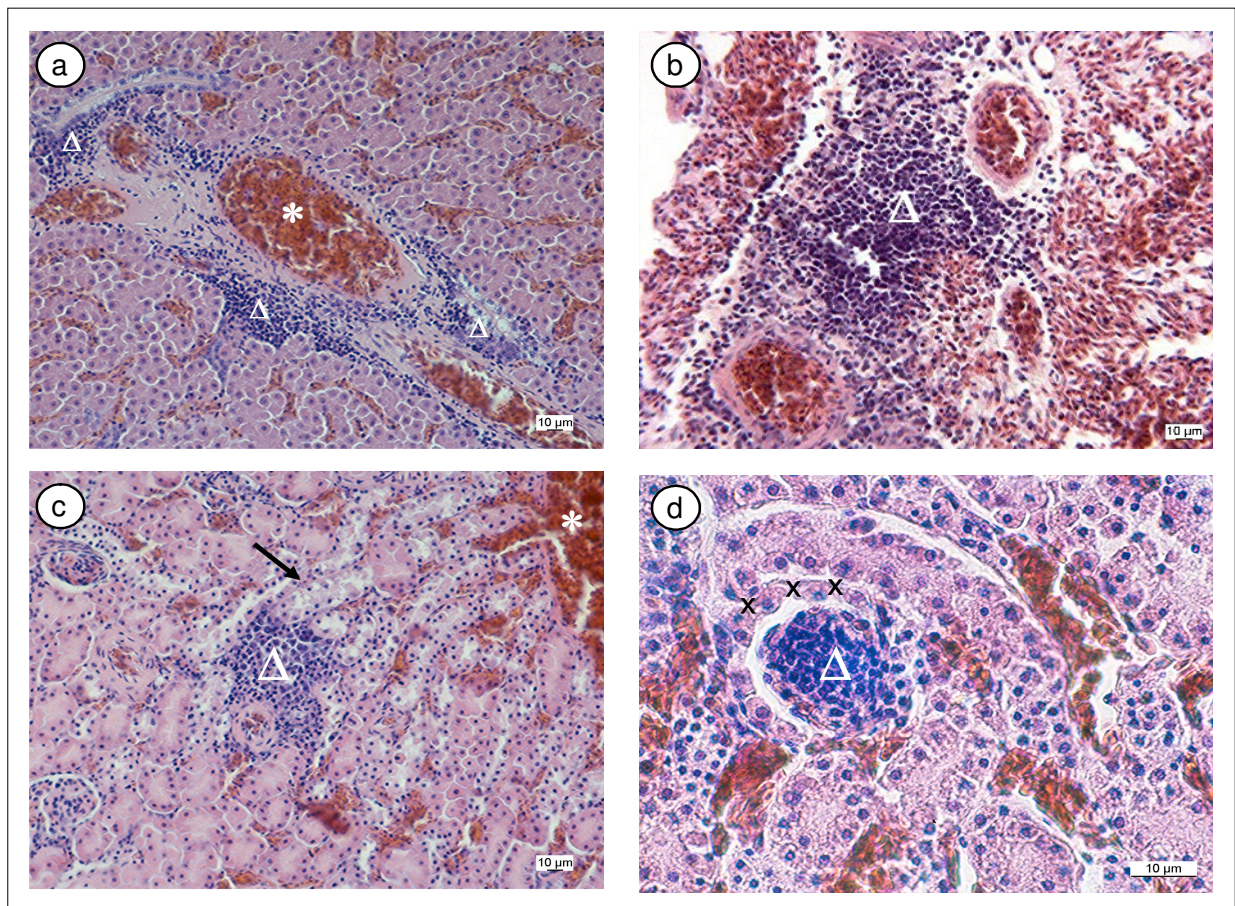
Darüber hinaus war eine Vakuolisierung der grauen Substanz nachweisbar, die aber im Vergleich zu den Nervenveränderungen seltener anzutreffen war. Absteigend vom Bereich des Plexus brachialis war eine Reduzierung des prozentualen Anteils einer Schädigung von 20 % über 16,7 % auf 13,3 % im hinteren Abschnitt zu verzeichnen. Eine Vakuolisierung trat dabei stets zusammen mit Nervenzelldegenerationen auf.

Häufiger als eine Vakuolisierung der grauen Substanz konnte eine Gliazellproliferation gefunden werden. Im Bereich des Plexus brachialis waren über ein Viertel (26,7 %) und im Sympakralbereich 13,3 % aller untersuchten Fälle betroffen. Wie bei den Nervenzelldegenerationen war auch hier der mittlere Rückenmarksabschnitt mit 40 % am häufigsten betroffen.

#### **4.1.3.3 Histologische Befunde der parenchymatösen Organe und der Serosa**

Bei den Organveränderungen handelte es sich in der Hauptsache um Veränderungen degenerativer Art. Sehr häufig war nicht nur neuronales Gewebe von Degenerationen betroffen, sondern auch das Organparenchym. Diese Veränderungen standen des Öfteren in Zusammenhang mit dem Auftreten von Entzündungszellen, welche zumeist von nichteitriger Art waren. Lediglich bei Leber, Lunge und Serosa traten im Organparenchym heterophile Entzündungszellen im Sinne einer Inflammatio purulenta auf.



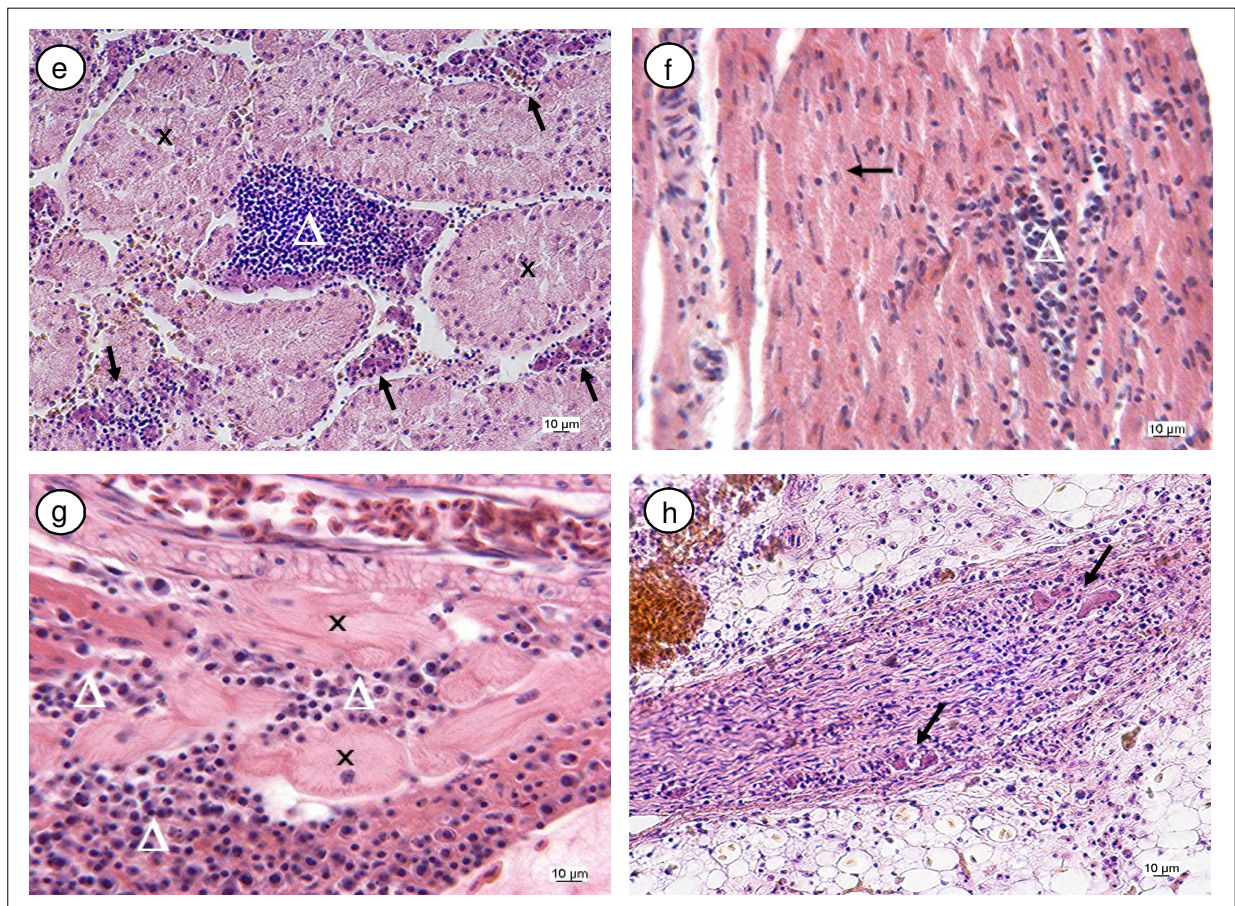


**Abb. 13: Histologische Schnittbilder parenchymatöser Organe von Papageien mit der Diagnose NPMD (a–d)**

Dargestellt sind Veränderungen der parenchymatösen Organe von NPMD-Vögeln, v. A. dominiert von entzündlichen und degenerativen Prozessen.

Bei der Untersuchung der **Leber** (a) traten häufig mononukleäre Entzündungszellinfiltrate (a; Δ) auf, die in der Regel perivaskulär ausgeprägt waren (a; \*). Teilweise zeigten betroffene Organe eine Hyperämie. In der **Lunge** (b) waren ebenfalls massive nichteitrigte Entzündungszellen (b; Δ) zu finden. Die Untersuchung der **Nieren** (c, d) ergab Lymphozytenherde im Parenchym (c; Δ) mit Tubuluszelldegenerationen (c; →) in angrenzendem Gewebe. Auch Blutungen traten auf (c; \*). Veränderungen in Form von Glomerulopathien (d; Δ) konnten zusätzlich gefunden werden. Die Glomerula zeigten sich zellreich und das i. d. R. flache Epithel der Bowman'schen Kapsel bestand v. A. im viszeralen Blatt aus aktivierten kubischen Zellen (d; x). Hier befanden sich im





**Abb. 13: Fortsetzung (e-h)**

umliegenden Parenchym teilweise degenerierte Zellen mit pyknotischen Zellkernen. **Nebennieren**veränderungen (**e**) manifestierten sich ebenfalls häufig in nichteitrigen Zellinfiltrationen (**e**;  $\Delta$ ). Die Markzellbereiche waren häufig degeneriert und wurden durchzogen von mononukleären Entzündungszellinfiltraten (**e**;  $\rightarrow$ ). Im Gegensatz dazu wiesen die Rindenzellen (**e**; **x**) seltener Degenerationen auf. Die Untersuchung des **Herzens** (**f**, **g**, **h**) ergab Muskelzelldegenerationen des Myokards (**f**;  $\rightarrow$ ) sowie lymphozytäre Entzündungszellherde (**f**;  $\Delta$ ) im Myokard. Auch konnten mononukleäre Entzündungszellinfiltrate assoziiert mit neuronalen Anteilen (**g**;  $\Delta$ ) bspw. der Purkinjezellen (**g**; **x**), oder auch in den Ganglien des Epikards gefunden werden, wo zudem Neuronendegenerationen (**h**;  $\rightarrow$ ) auftraten.

{**a**, **b**: Blaukopfara männl. adult; **c**: Blaukopfara weibl. adult; **d**, **e**, **f**: Weißhaubenkakadu männl. juvenil; **g**, **h**: Gelbbrustara weibl. adult.

Vergrößerung: **a**, **b**, **c**, **e**, **h** x 200; **d** x 850; **f**, **g** x 330}

Im Herzen ergab die histologische Untersuchung der nicht neuronalen Anteile bei mehr als drei Viertel (78,4 %) der untersuchten Organe histologische Veränderungen (**Abb. 15, A**). Eine Myodegeneration bis hin zu Myokardnekrosen (**Abb. 13, f**) konnte in 43,1 % der Fälle festgestellt werden. Mononukleäre Zellinfiltrate, die nicht mit Nervengewebe assoziierbar waren, zeigten 27,5 % der Herzen (**Abb. 13, i**). In den neuronalen Anteilen der Herzen konnten bei der histologischen Beurteilung in 43,1 % der Fälle mononukleäre Entzündungszellinfiltrate im Sinne einer Neuritis nonpurulenta (**Abb. 13, j, k**) gefunden werden. In 5,9 % war lediglich eine Neurodegeneration zu sehen (**Abb. 14**).



**Abb. 14: Neuronale Veränderungen des Herzens von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt ist der prozentuale Anteil einer Neuritis bzw. Neurodegeneration im Nervengewebe des Herzens (n=51).

In den Nebennieren konnten in insgesamt 88,6 % der untersuchten Fälle histologische Veränderungen gefunden werden (**Abb. 15, A**). Hier standen besonders nichteitrigte Entzündungen sowie auch degenerative Veränderungen der verschiedenen Zellgruppen im Vordergrund. Bei über der Hälfte aller histologisch untersuchten Nebennieren (52,3 %) waren die Markzellen degeneriert (**Abb. 13, e**), während mit 43,9 % deutlich weniger Rindenzellen (Interrenalzellen) Degenerationen zeigten. Häufig war das Parenchym (81,8 %) von mononukleären Entzündungszellen (**Abb. 13, e**) infiltriert (**Abb. 15, B**).

In den nahe bei den Nebennieren gelegenen Ganglien des Ganglion adrenale craniale und caudale wurden in 36,4 % der Fälle mononukleäre Infiltrate direkt in den Ganglien oder gangliennah gefunden (**Abb. 15, B**).

Die histologische Untersuchung der Lebern wies bei 82,3 % pathologische Veränderungen nach (**Abb. 15, A**). Dabei standen bei fast drei Vierteln der veränderten

Lebern degenerative Prozesse (73,3 %) des Parenchyms im Vordergrund. Darüber hinaus waren sehr häufig Zeichen einer Entzündung nachweisbar. Bei knapp einem Viertel (24,2 %) der histologisch untersuchten Lebern traten mononukleäre Zellinfiltrate im Sinne einer Hepatitis nonpurulenta (**Abb. 13, a**) auf. In 4,8 % der Fälle war eine Hepatitis purulenta zu verzeichnen. Vereinzelt konnten auch gemischtzellige Infiltrate (3,2 %) festgestellt werden.

In der Lunge traten bei 41,8 % der untersuchten Fälle histologische Veränderungen auf (**Abb. 15, A**). Dabei standen entzündliche Zellinfiltrate im Vordergrund (**Abb. 15, B**). Hier zeigte sich, dass die Anzahl der Häufigkeit von Infiltration mit mononukleären Entzündungszellen (**Abb. 13, b**) identisch war mit der von Heterophilen (20,0 %). In wenigen Fällen waren gemischte Zellinfiltrate (1,8 %) zu finden.

In der Niere konnten beinahe in jedem untersuchten Tier (96,8 %) histologische Veränderungen nachgewiesen werden (**Abb. 15 A**). Dabei zeigten 85,7 % der Nieren Zeichen einer Tubulonephrose (**Abb. 13, c, d**). Eine Glomerulopathie (**Abb. 13, d**) konnte bei fast der Hälfte der Fälle (49,2 %) gefunden werden. Diese beinhalteten Veränderungen, wie eine Aktivierung des parietalen Blattes der Bowman'schen Kapsel, einen erweiterten Kapselraum oder Zellreichtum der Glomerula. Bei knapp einem Drittel der Nieren (31,7 %) konnte eine nichteitrigte interstitielle Nephritis gefunden werden (**Abb. 15, B**).

Von allen beurteilten Pankreaten zeigten gut ein Drittel (34,4 %) histologische Veränderungen (**Abb. 15, A**). Degenerative Veränderungen bis hin zu Nekrosen der Zellen des exokrinen Anteils zeigten über ein Fünftel (21,9 %) aller histologisch untersuchten Pankreaten. Mononukleäre Entzündungszellinfiltrate im Sinne einer Pancreatitis nonpurulenta wurden in 18,8 % der Fälle entdeckt (**Abb. 15 B**).

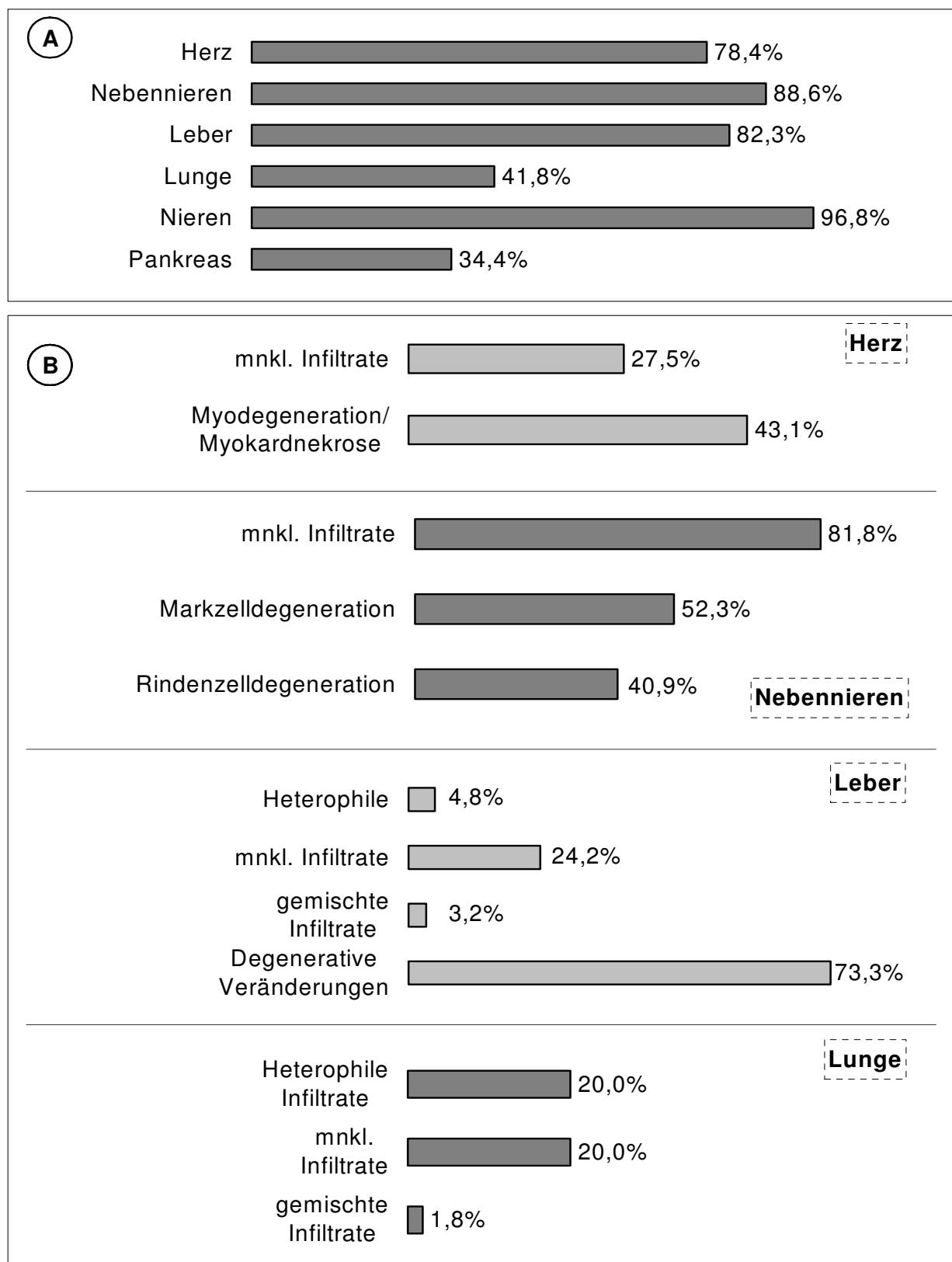
Bei der Milz wurde jeweils beurteilt, ob eine Lymphozytendepletion vorlag. Dies konnte in beinahe drei Viertel (73,5 %) der Fälle beobachtet werden (**Abb. 15 B**).

Die Serosa wurde bei allen 100 Fällen bei jedem Organ mit begutachtet. Es wurde bewertet, ob und welche Art von Entzündungszellen vorlagen. Eine Aufteilung nach Organen erfolgte jedoch nicht, da häufig mehrere Organe betroffen waren, bzw. z. T. die Serosa auf den Organen nicht mehr vorhanden war.

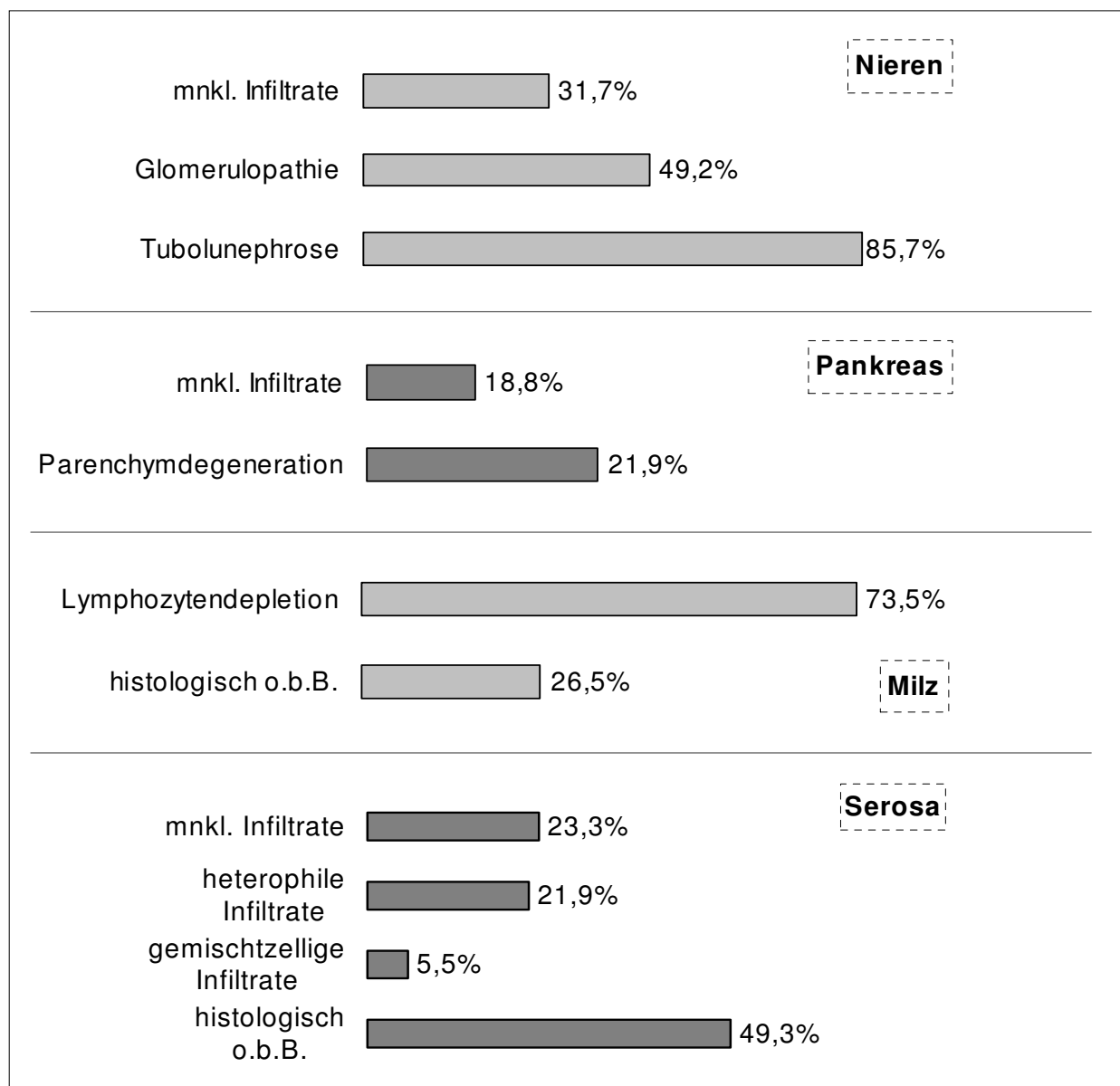
Bei knapp einem Viertel der Fälle (23,3 %) konnte eine Serositis nonpurulenta und bei über einem Fünftel (21,9 %) eine Serositis purulenta festgestellt werden. Bei 5,5 %

---

waren gemischtzellige Infiltrate vorhanden. Insgesamt waren bei der Hälfte der Fälle (50,7 %) die Serosa entzündlich verändert (**Abb. 15 B**).



b. w.



**Abb. 15: Histologische Veränderungen der parenchymatösen Organe und der Serosa von Papageien mit der Diagnose NPMD**

Dargestellt sind (A) der prozentuale Gesamtanteil histologisch veränderter Herzen (n=51), Nebennieren (n=44), Lebern (n=62), Lungen (n=55), Nieren (n=63), Pankreaten (n=32), Milzen (n=34) und Serosen (n=73) der NPMD-Vögel, sowie deren quantitativ ausgewerteten histopathologischen Befunde (B).

## 4.2 Quantitative Auswertung der Untersuchungsergebnisse der fraglich an NPMD erkrankten Papageien

### 4.2.1 Auswertungen der Stammdaten der fraglich an NPMD erkrankten Papageien

Bei diesen 27 Vögeln handelte es sich ebenfalls um Tiere, welche aufgrund des Vorberichts oder der pathologisch-anatomischen Untersuchung als für NPMD verdächtig eingestuft wurden. Bei der histologischen Untersuchung konnten in diesen Fällen jedoch keine, typischer Weise für eine NPMD sprechenden, nichteitrigen Entzündungszellen in neuronalem Gewebe nachgewiesen werden. Die Untersuchungen erfolgten nach denselben Kriterien, wie in 1. beschrieben. Die quantitative Auswertung der Befunde erfolgte jedoch getrennt von den an NPMD erkrankten Tieren.

Den größten Anteil stellten Vögel, deren „Vorbericht unspezifisch“ für eine NPMD war (40,7 %)(**Abb. 16, A**). Ein begründeter Verdacht auf eine NPMD bestand schon vorberichtlich bei einem Drittel der Vögel (33,3 %). In 11,1 % der Fälle deutete der Vorbericht keinesfalls auf eine NPMD hin („Vorbericht irreführend“) und bei wenigen Tieren (3,7 %) war ein „plötzlicher Tod“ beobachtet worden.

Fast die Hälfte der untersuchten Papageien (48,1 %) kam aus einem Bestand (**Abb. 16 B**). Etwa ein Zehntel der Tiere stammte aus einer Einzelhaltung (11,1 %) und nur wenig mehr Tiere waren mit nur einem Partnervogel vergesellschaftet (14,8 %).

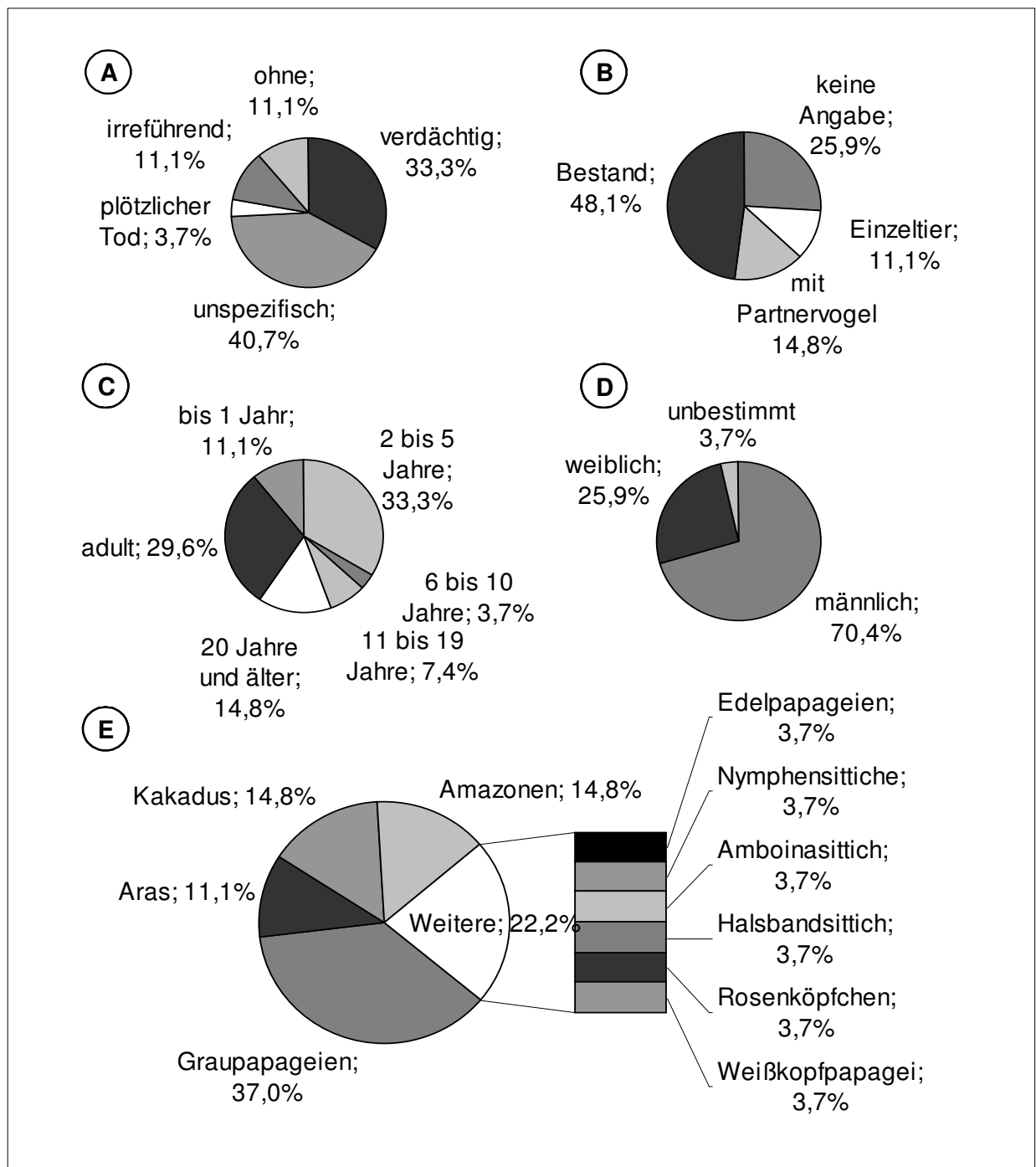
Bezüglich der Altersverteilung lagen hier, wie auch bei den an NPMD erkrankten Vögeln, bei einer Reihe von Tieren keine exakten Altersangaben vor (**Abb. 16 C**). Diese Tiere konnten überwiegend als „adult“ (29,6 %) eingestuft werden. Bezogen auf die Tiere mit genauer Altersangabe verstarb die deutliche Mehrzahl innerhalb der ersten fünf Lebensjahre (44,4 %). Davon waren 11,1 % bis zu einem Jahr alt und ein Drittel der Vögel (33,3 %) starb in einem Alter zwischen zwei und fünf Jahren. Bei den weiteren Altersgruppen waren die der Sechs- bis Zehnjährigen mit 3,7 %, die der Elf bis Neunzehnjährigen mit 7,4 % und die der über Zwanzigjährigen mit 14,8 % vertreten.

Was die Geschlechterverteilung angeht, handelte es sich in deutlicher Mehrzahl um männliche Tiere (70,4 %) und in einem Viertel der Fälle (25,9 %) um weibliche. Bei



einem Tier (3,7 %) konnte das Geschlecht nicht mehr nachvollzogen werden (**Abb. 16 D**).

Bei der Einteilung der nicht an NPMD erkrankten Vögel nach Gattungen stellten den größten Anteil mit über einem Drittel der Fälle die Graupapageien (*Psittacus erithacus*, 37,0 %) dar (**Abb. 16 E**). Mit jeweils knapp 15 Prozent waren hier die Kakadus (*Cacatua*, 14,8 %) und Amazonen (*Amazona*, 14,8 %) gleich häufig vertreten, Aras (*Ara*, 11,1 %) waren dagegen etwas seltener. Jeweils nur einmal (3,7 %) traten die Vögel, welche in der Rubrik „weitere“ zusammengefasst wurden, auf. Bei diesen Einzeltieren handelte es sich um einen Edelpapagei (*Eclectus roratus*), einen Nymphensittich (*Nymphicus hollandicus*), einen Amboinasittich (*Alisterus amboinensis*), einen Halsbandsittich (*Psittacula krameri*), ein Rosenköpfchen (*Agapornis roseicollis*) und einen Weißkopfpapagei (*Pionus senilis*).

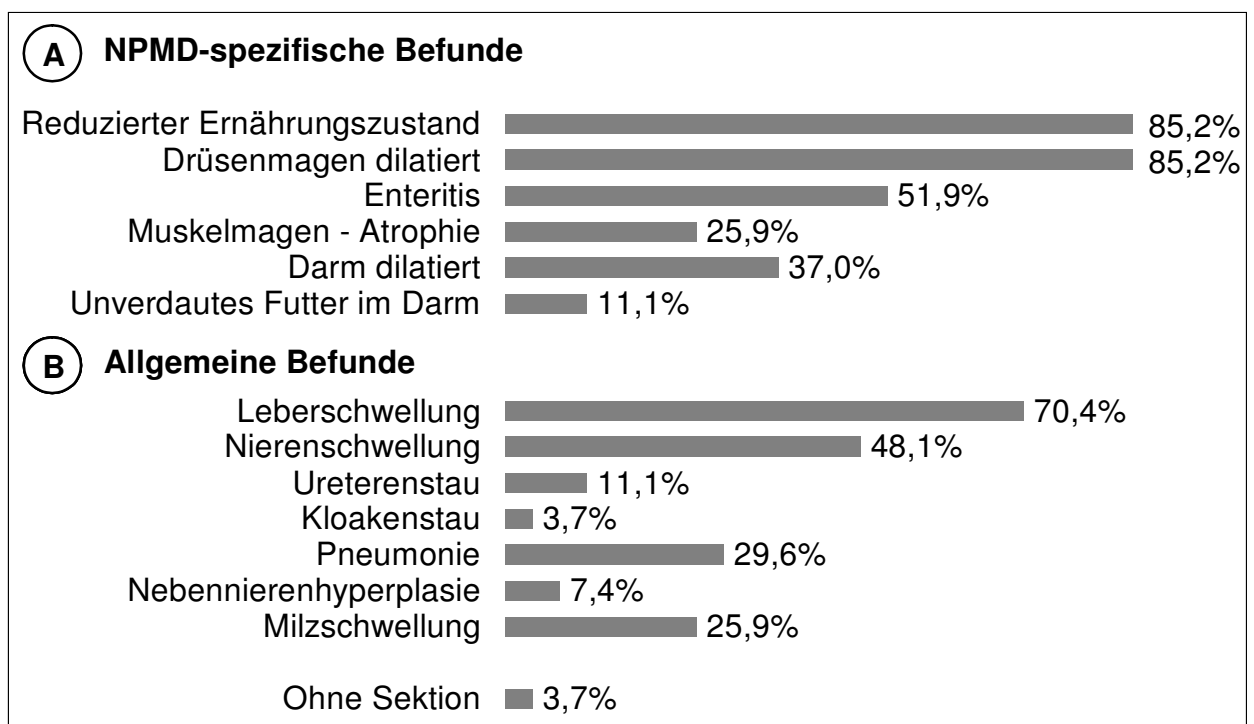


**Abb. 16: Zusammensetzung des Patientenkollektivs der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.**

Dargestellt ist die Einteilung der untersuchten Vögel nach verschiedenen Vorberichten (A), Haltungsformen (B), Altersgruppen (C) und Geschlechtern (D). Ebenfalls dargestellt ist die Einteilung nach Vogelgattungen (E).

#### 4.2.2 Pathologisch-anatomische Befunde der fraglich an NPMD erkrankten Papageien

Nahezu alle (96,3 %) nicht nachweislich an NPMD erkrankten Vögel wurden pathologisch-anatomisch untersucht (**Abb. 17**). Bei dem übrigen Einzeltier handelte es sich um eine Formalin fixierte Einsendung.



**Abb. 17: Pathologisch-anatomische Befunde.**

Dargestellt sind die Einteilung nach den wichtigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen und deren prozentuale Verteilung in Hinblick auf NPMD spezifische (**A**) und allgemeine Befunde (**B**).

Bei den NPMD spezifischen Befunden wiesen über vier Fünftel der Vögel (85,2 %) einen leicht bis erheblich reduzierten Ernährungszustand auf (**Abb. 17, A**). Bei ebenso vielen Tieren wurde ein erweiterter Drüsenmagen gefunden (85,2 %). Weitere Befunde, die typischer Weise für eine NPMD sprechen, wie eine Atrophie der Muskularis des Muskelmagens und das Vorhandensein von unverdaulichem Futter im Darm, konnten in

---

einem Viertel der Fälle (25,9 %) bzw. in 11,1 % der Fälle festgestellt werden. Eine Enteritis zeigten mehr als die Hälfte (51,9 %) der Vögel und bei über einem Drittel konnte man eine Dilatation der Darmschlingen (37,0 %) finden. Bei den allgemeinen Symptomen trat in fast drei Viertel (70,4 %) der Fälle eine Leberschwellung auf (**Abb. 17, B**). Bei knapp der Hälfte dieses Kollektivs (48,1 %) konnte eine Nierenschwellung gefunden werden. In fast einem Drittel der Fälle (29,6 %) wurde eine Pneumonie diagnostiziert und in mehr als einem Viertel der Fälle (25,9 %) konnte eine Milzschwellung gesehen werden. Weitere allgemeine Befunde wie Ureterenstau (11,1 %), Kloakenstau (3,7 %) oder Hyperplasie der Nebennieren (7,4 %) waren deutlich seltener zu verzeichnen.

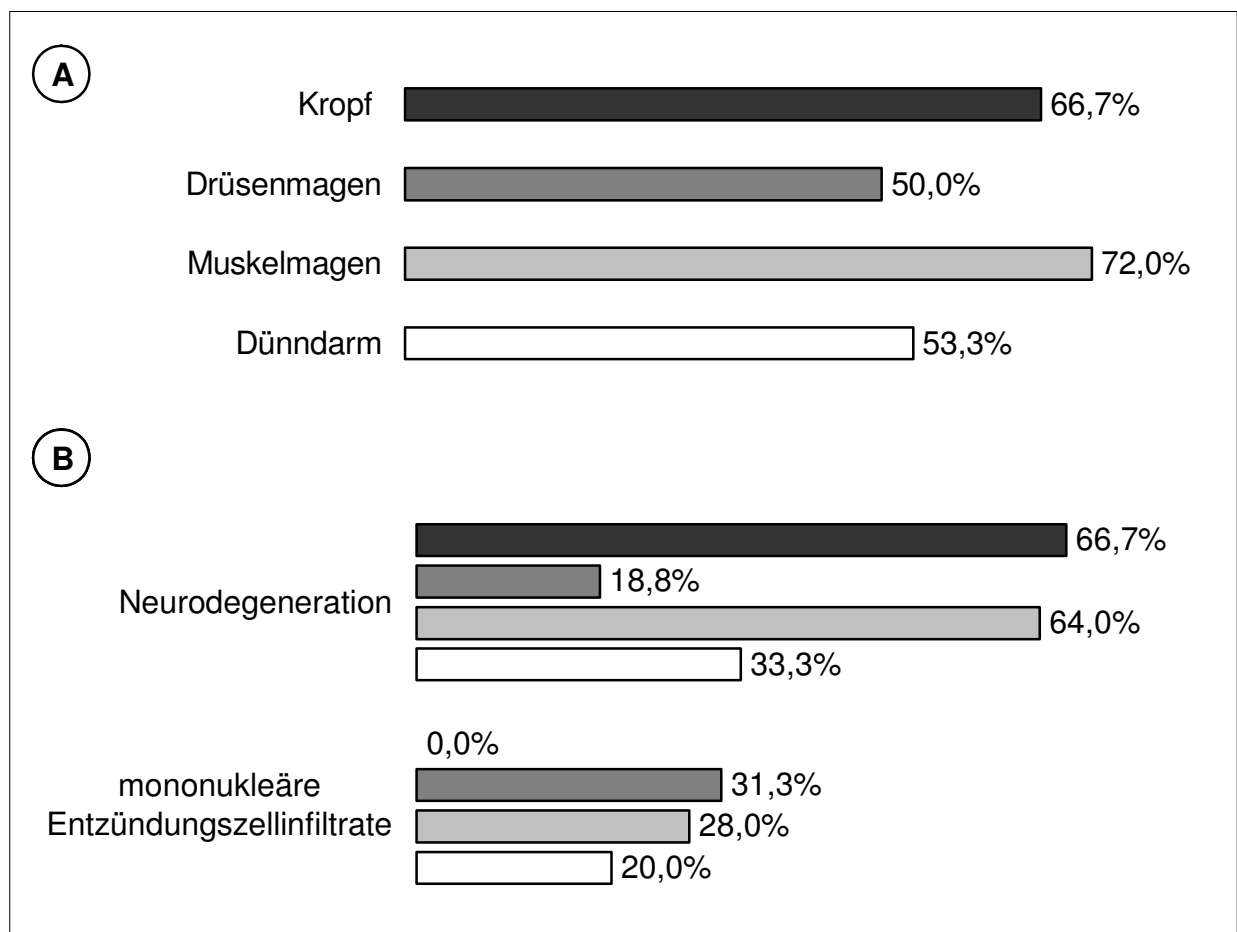
### 4.2.3 Histologische Ergebnisse der fraglich an NPMD erkrankten Papageien

#### 4.2.3.1 Histologische Befunde des Magen-Darm-Trakts der fraglich an NPMD erkrankten Papageien

Prüft man die Anteile der histologischen Veränderungen der Organe des Magen-Darm-Trakts, so wird deutlich, dass mit fast drei Viertel der Fälle der Muskelmagen (72 %) aber auch sehr häufig der Kropf (66,7 %) betroffen waren (**Abb. 18, A**). Deutlich geringer waren der prozentuale Anteil der histologischen Veränderungen des Dünndarms mit wenig mehr als der Hälfte der Fälle (53,3 %) und der fast ebenso große Anteil der veränderten Drüsenmägen (50 %).

Bei der quantitativen Überprüfung der histologischen Veränderungen der Organe des Magen-Darm-Trakts erkennt man, dass auch bei den fraglich an NPMD erkrankten Tieren das Nervengewebe im Bereich des Magen-Darm-Trakts betroffen war (**Abb.18, B**). Bezüglich einer Neuronendegeneration liegt der Kropf mit zwei Dritteln der Fälle (66,7 %) an erster Stelle, dicht gefolgt vom Muskelmagen (64 %). Drüsenmagen (18,8 %) und Dünndarm (33,3 %) waren von Neurodegenerationen deutlich weniger betroffen.

Neben den degenerativen Veränderungen konnten auch in dieser Gruppe Anzeichen einer nicht eitrigen Entzündung gefunden werden. Allerdings waren diese in den Ausschnitten nicht mit Nervengewebe assoziiert. Derartige mononukleäre Entzündungszellinfiltrate, welche unabhängig von Nervengewebe in Muskularis, Mukosa, Submukosa, bzw. perivaskulär oder subserös gefunden worden waren, traten in fast einem Drittel der Drüsenmägen (31,3 %) auf (**Abb. 18, B**). Etwas weniger häufig waren Entzündungszellinfiltrate im Bereich des Muskelmagens (28 %) zu finden. Im Dünndarm traten diese in einem Fünftel (20 %) der Fälle auf, während in keinem der Kröpfe Infiltrate nachgewiesen werden konnten.



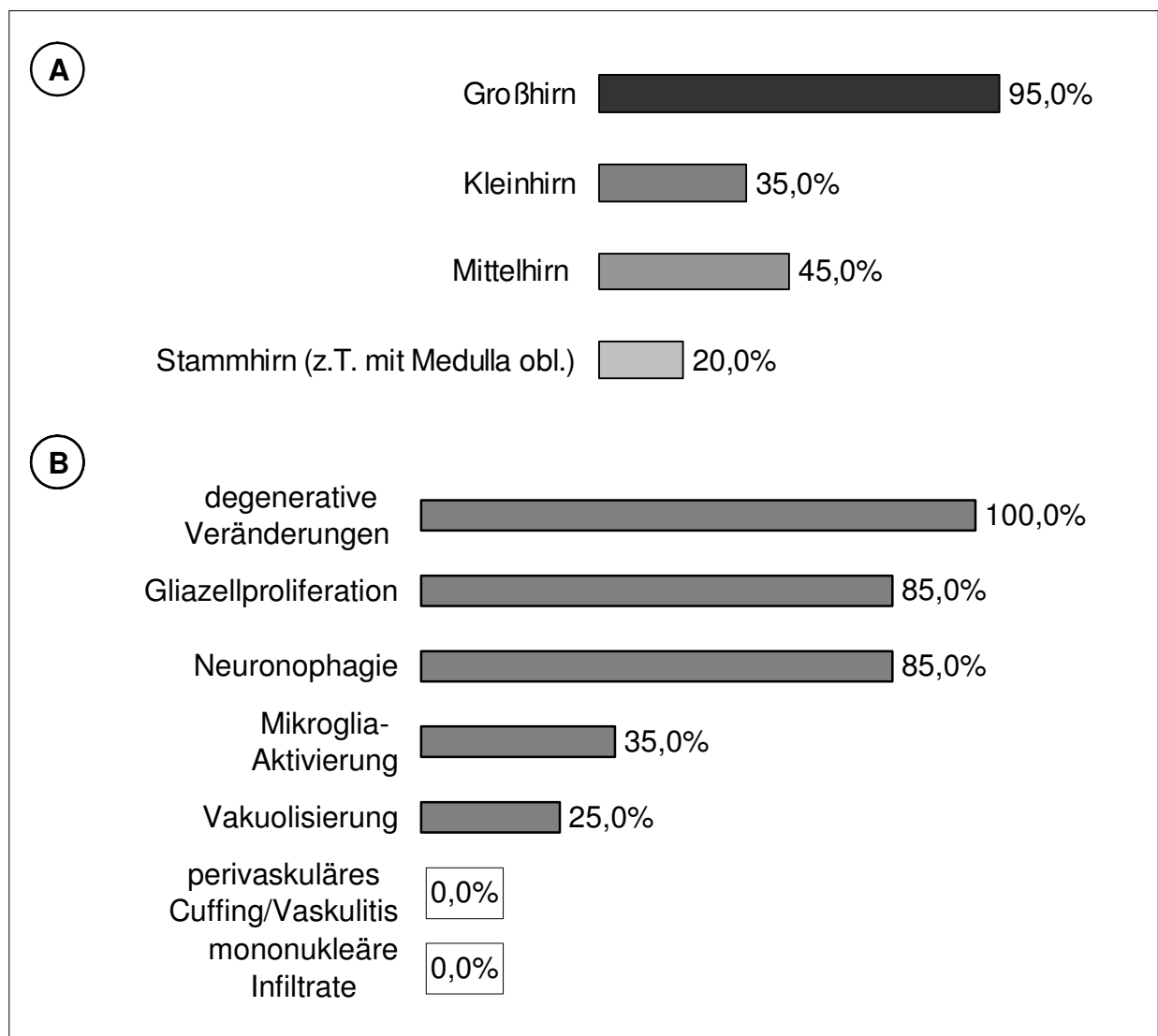
**Abb. 18: Gesamtanteile histologisch veränderter Organe des Magen-Darm-Trakts von fraglich an NPMD erkrankten Papageien sowie deren histologische Veränderungen.**

Dargestellt sind (A) im direkten Vergleich die histologisch veränderten Anteile von ■ Kropf (n=6), ■ Drüsenmagen (n=16), ■ Muskelmagen (n=25) und □ Dünndarm (n=15) sowie (B) die Anzahl an Neurodegenerationen und mononukleären Entzündungszellinfiltraten derselben Organe im Vergleich.

#### 4.2.3.2 Histologische Befunde des Zentralen Nervensystems der fraglich an NPMD erkrankten Papageien

Bei der histologischen Untersuchung der Gehirne der nicht nachweislich an NPMD erkrankten Vögel traten ebenfalls Veränderungen auf. Allerdings waren diese geprägt von degenerativen Erscheinungen und phagozytotischen Vorgängen. Dabei fehlte das Auftreten von Entzündungszellen. Die Beobachtungen, die gemacht werden konnten, stimmten im Wesentlichen mit denen der an NPMD erkrankten Vögel überein.

Veränderungen der Gehirne konnten, wie bei den an NPMD erkrankten Vögeln, besonders in der Großhirnregion (95 %) beobachtet werden (**Abb. 19, A**). In 45 % der Fälle betrafen die Veränderungen den Bereich des Mittelhirns und in über einem Drittel (35 %) der Fälle den Kleinhirnbereich. Das Stammhirn und das verlängerte Mark waren weniger häufig betroffen (20 %).



**Abb. 19: Histopathologische Befunde am Gehirn und histologisch veränderte Gehirnregionen der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.**

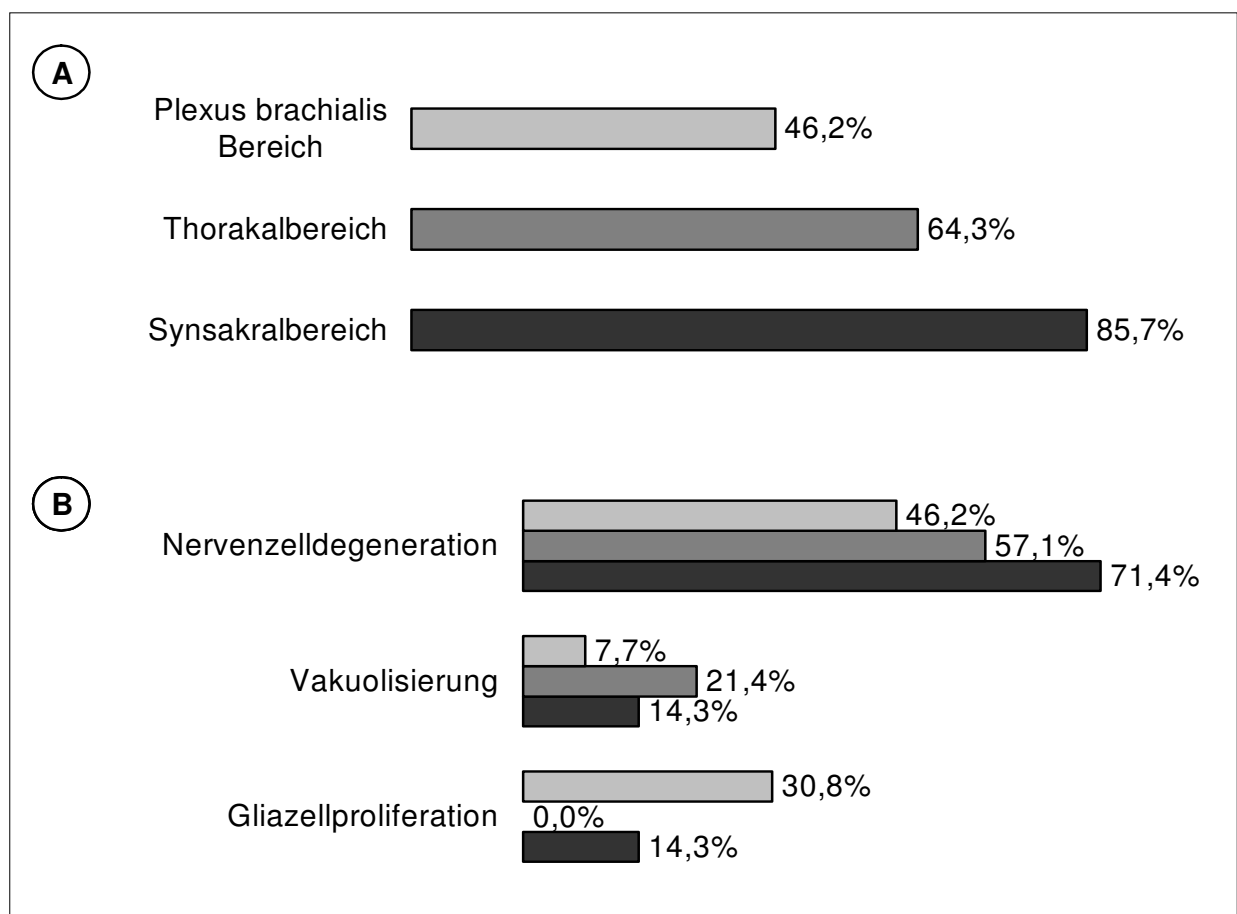
Dargestellt ist die Häufigkeit histologischer Veränderungen in den verschiedenen Gehirnregionen (**A**) sowie alle quantitativ ausgewerteten histologischen Gehirnveränderungen bezogen auf alle histologisch untersuchten Gehirne (n=20) (**B**).

Alle untersuchten Gehirne aus dieser Gruppe wiesen degenerative Veränderungen (100 %) auf (**Abb. 19 B**). Sehr häufig konnten auch Gliazellproliferation und Neuronophagie (85 %) gefunden werden. Mehr als ein Drittel der Gehirne wiesen Mikroglia-Aktivierung (35 %) auf. Bei einem Viertel der Fälle war eine Vakuolisierung des Neuropils (25 %) zu finden.



In Analogie zur Gruppe der NPMD-Vögel wurde bei sechzehn fraglich an NPMD erkrankten Vögeln das Rückenmark untersucht.

Bei der histologischen Untersuchung der drei Rückenmarksabschnitte konnte festgestellt werden, dass mit mehr als vier Fünfteln der Fälle besonders der hintere Rückenmarksabschnitt (85,7 %) in Mitleidenschaft gezogen worden war (**Abb. 20, A**). Zudem konnte eine deutliche Zunahme von Veränderungen vom vorderen Rückenmarksabschnitt zum hinteren hin verzeichnet werden. Knapp die Hälfte der untersuchten Rückenmarke zeigte Veränderungen im Plexus brachialis Bereich (46,2 %), während fast zwei Drittel der Fälle im Thorakalbereich (64,3 %) verändert waren.



**Abb. 20: Gesamtanteile histologisch veränderter Rückenmarksabschnitte und deren histopathologische Befunde der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.**

Dargestellt ist (A) die Häufigkeit von histologischen Veränderungen der drei Rückenmarksabschnitte ■ Plexus brachialis (n=13), ■ Thorakalsegment (n=14) und ■ Symsakralbereich (n=7) sowie (B) die quantitative Auswertung der diagnostizierten histopathologischen Befunde.

Bei den Veränderungen, die das Rückenmark betrafen, handelte es sich größten Teils um Nervenzelluntergänge (Abb. 20, B). Diese waren im Bereich des Symsakrums (71,4 %) besonders häufig. In über der Hälfte der Fälle war davon auch der Thorax (57,1 %) betroffen. Wenig geringer war mit 46,2 % der Anteil an Nervenzelldegenerationen im Bereich des Plexus brachialis.

Ebenfalls, wenn auch wesentlich seltener, konnte eine Vakuolisierung der grauen Substanz nachgewiesen werden. In mehr als einem Fünftel der Fälle (21,4 %) konnte

diese im Thorakalbereich gefunden werden. Seltener trat eine Vakuolisierung im hinteren Abschnitt (14,3 %) auf und am seltensten war diese mit (7,7 %) im Plexus brachialis Bereich anzutreffen.

Eine Proliferation der Gliazellen trat mehrmals (30,8 %) im Plexus brachialis Bereich auf. Etwa halb so oft (14,3 %) konnte sie im hinteren Rückenmarkssegment gefunden werden, während kein Thorakalbereich derartig verändert war.

#### **4.2.3.3 Histologische Befunde der parenchymatösen Organe und der Serosa der fraglich an NPMD erkrankten Vögel**

Die parenchymatösen Organe wurden in Hinblick auf histologische Veränderungen, wie die Organe der an NPMD erkrankten Vögel, untersucht.

Die histologische Beurteilung der Herzen ergab bei 41,2 % der Fälle histologische Veränderungen (**Abb. 21, A**). In 17,6 % der Fälle konnte eine Myodegeneration bis hin zu Myokardnekrose gefunden werden (**Abb. 21, B**). Ebenso häufig traten in den neuronalen Anteilen des Herzens Nervenzelldegenerationen auf. Nicht mit Nervengewebe assoziierbare mononukleäre Zellinfiltrate zeigten 5,9 % der Herzen.

Die Nebennieren wiesen allesamt pathologische Veränderungen auf (100 %) (**Abb. 21, A**). In mehr als drei Viertel der Fälle wurden Markzelldegenerationen (76,9 %) gesehen (**Abb. 21, B**) und in über der Hälfte der Fälle degenerierte Rindenzellen (53,8 %). Etwas seltener war das Parenchym von mononukleären Entzündungszellen (46,2 %) infiltriert.

Bei der histologischen Untersuchung der Lebern wurden in zwei Drittel der Fälle (66,7 %) histopathologische Veränderungen gefunden (**Abb. 21, A**). Bei den einzelnen histologischen Veränderungen handelte es sich in der Hauptsache bei fast drei Vierteln der Fälle um Parenchymdegenerationen (73,3 %) (**Abb. 21, B**). In insgesamt einem Viertel der Lebern waren zusätzlich Anzeichen einer Entzündung zu sehen. Nichteitrige Entzündungszellinfiltrate wurden in 16,7 % der Fälle nachgewiesen, während es sich in nur 4,2 % der Fälle um eitrige Infiltrate handelte. Gemischte Infiltrate konnten nicht gefunden werden.

Histologische Veränderungen der Lunge traten bei 45,5 % der untersuchten Fälle auf (**Abb. 21, A**). Auch hier stand die Art der entzündlichen Zellinfiltrate im Vordergrund

(**Abb. 21, B**). In mehr als einem Viertel aller untersuchten Lungen (27,3 %) traten heterophile Entzündungszellinfiltrate auf. Deutlich weniger häufig wurden mononukleäre Entzündungszellen (13,6 %) gefunden, während bei nur 4,5 % gemischte Zellinfiltrate zu sehen waren.

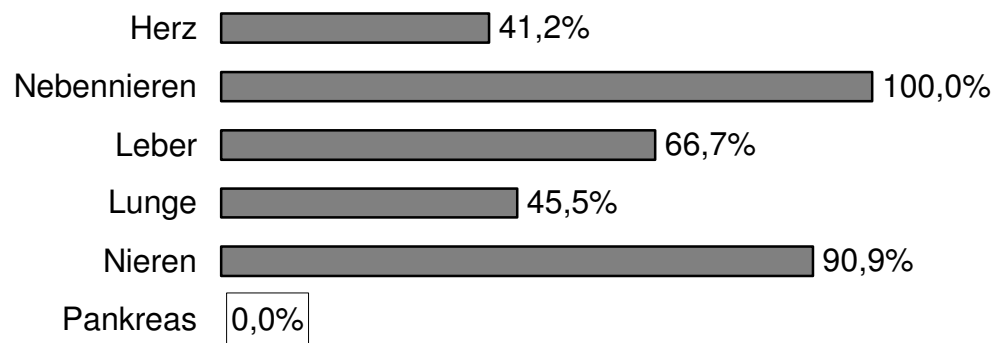
Bei der histologischen Untersuchung der Nieren konnten über 90 % dieser Organe (90,9 %) als verändert beurteilt werden (**Abb. 21, A**). In über zwei Drittel der Fälle (68,2 %) war eine Tubulonephrose zu verzeichnen und in 45,5 % waren Zeichen einer Glomerulopathie sichtbar (**Abb. 21, B**). Anzeichen einer nichteitrigen interstitiellen Nephritis konnten keine gefunden werden.

Bei den Pankreaten konnten keine relevanten histopathologischen Befunde erhoben werden (**Abb. 21, A**).

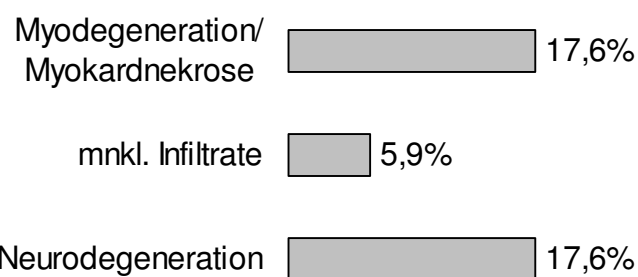
Bei der Milz konnte in drei Viertel der Fälle (75 %) eine Lymphozytendepletion beobachtet werden (**Abb. 21, B**).

Wie auch bei den an NPMD erkrankten Vögeln wurde bei jedem Organ die Serosa beurteilt. Häufig konnten heterophile Entzündungszellinfiltrate (29,6 %) gefunden werden (**Abb. 21, B**). Deutlich seltener traten gemischtzellige Entzündungszellinfiltrate auf, während nur selten mononukleäre Infiltrate (7,4 %) zu finden waren.

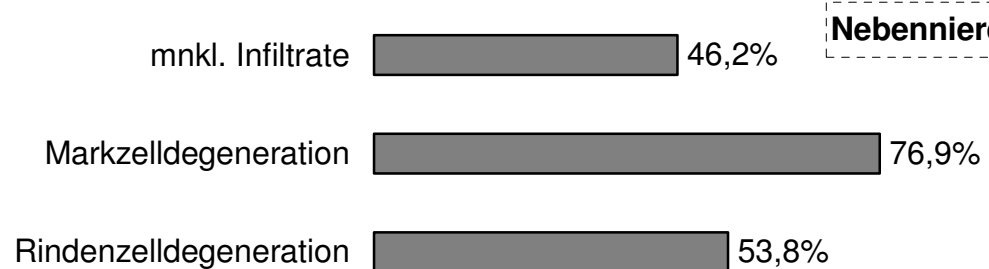
**A**



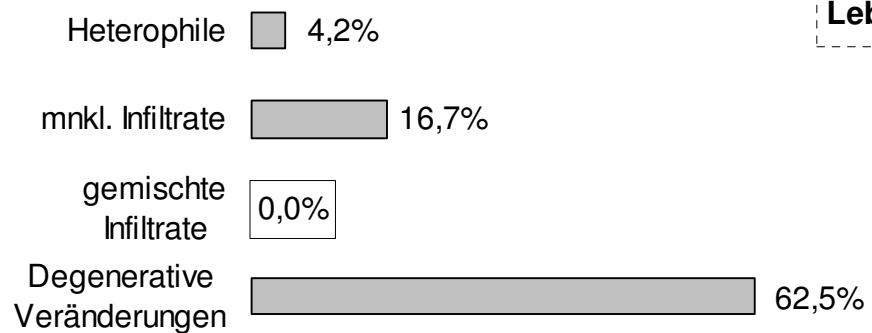
**B**



**Herz**

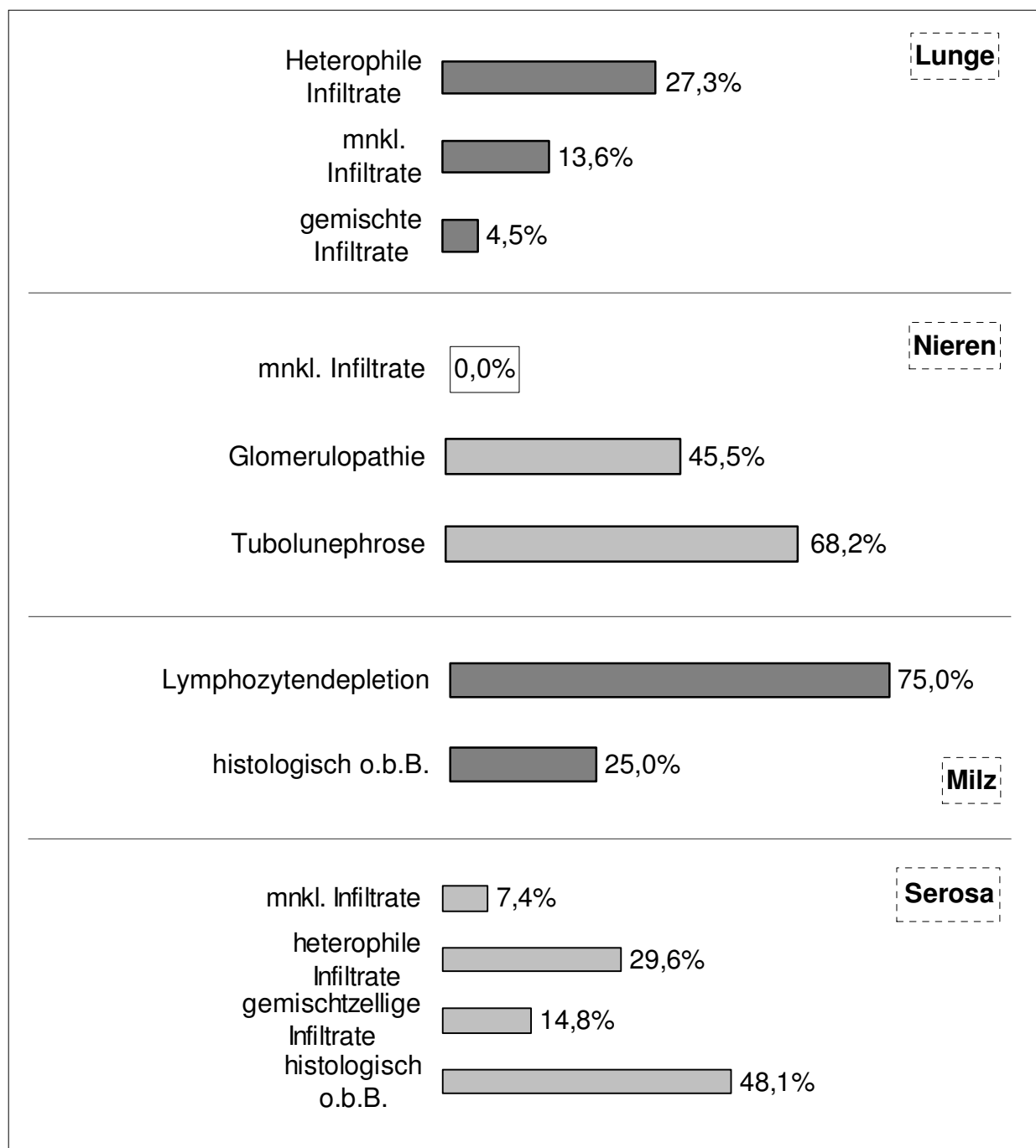


**Nebennieren**



**Leber**

b. w.



**Abb. 21: Histologische Veränderungen der parenchymatösen Organe und der Serosa der fraglich an NPMD erkrankten Papageien.**

Dargestellt ist **(A)** der prozentuale Gesamtanteil histologisch veränderter Nebennieren (n=13), Herzen (n=17), Lebern (n=24), Lungen (n=22), Nieren (n=22), Milzen (n=8) und Serosen (n=27), sowie deren quantitativ ausgewertete histopathologischen Befunde **(B)**.

## 5. DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden einhundert Vögel mit der Verdachtsdiagnose Neuropathische Magendilatation histologisch untersucht. Durch die retrospektive Studie in dieser Größenordnung wurde eine fundierte quantitative Auswertung bezüglich der Ausprägung der feingeweblichen Veränderungen möglich. Bei insgesamt 73 % der Vögel wurde die NPMD in Form einer Neuritis nonpurulenta im Bereich des Magen-Darm-Trakts, des Herzens, der adrenalen Ganglien oder des Gehirns histologisch bestätigt.

### 5.1 Patientenkollektiv

Von diesen an NPMD erkrankten Vögeln waren der überwiegende Teil Graupapageien (41,1 %). An zweiter Stelle folgten Aras (30,1 %). Dies deckt sich nur zum Teil mit vorangegangenen Studien, bei denen zumeist Aras die am stärksten vertretene Spezies darstellten. So veröffentlichte Graham, dass zu 43,3 % Aras betroffen waren, gefolgt von Kakadus (21,3 %) und erst als dritte Gruppe Graupapageien (18,1 %) (Graham, 1991). Nach Recherchen von Gregory rangierten an erster Stelle Aras mit 33,5 %, gefolgt von Graupapageien mit 25,8 %, Kakadus mit 12,7 % und Amazonen mit 7,7 %, wobei es sich bei dieser Studie um insgesamt 221 Vögel handelte, wovon nur bei 89 Vögeln auch histologisch eine NPMD bestätigt worden war (Gregory et al., 1994). Eine weitere Arbeit berichtet ebenfalls, dass Aras (33 %) besonders häufig betroffen waren, während Graupapageien (16 %) und Kakadus (14,3 %) deutlich seltener vertreten waren (Shivaprasad et al., 1995). Allerdings lassen derartige Studien keine direkten Rückschlüsse auf die Empfindlichkeit der verschiedenen Spezies zu, da eine Korrelation zu der Anzahl der gehaltenen Vögel fehlt. Unterschiede zwischen den Studien können daher von regionalen Besonderheiten herrühren. Basierend auf den an der Klinik für Vögel vorgestellten Patienten ergibt sich der Eindruck, dass Graupapageien in Deutschland wesentlich häufiger als Ziervögel gehalten werden als Aras. Dies mag in den USA, wo die anderen Studien entstanden, anders sein. Beeindruckend ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass Amazonen mit nur 4,1 % im

Vergleich zu Graupapageien äußerst selten an NPMD erkrankten, diese beiden Gattungen allerdings in etwa mit gleicher Häufigkeit an der Klinik vorgestellt werden. Da in Zuchten bzw. bei Verkäufern Graupapageien häufig zusammen mit Amazonen gehalten werden, sprechen diese Beobachtungen dafür, dass Graupapageien besonders empfänglich bezüglich einer NPMD sind, während Amazonen relativ resistent gegen die Erkrankung sind. Dies scheint auch für andere Vertreter der Klasse Aves zuzutreffen. Mit NPMD vergleichbare Läsionen wurden in Folge bei Tukanen (*Ramphastos species*), Naschvögeln (*Emberizidae familia*), Kanarien (*Seinus canarius*), Weberfinken (*Ploceidae*), Kanadagänsen (*Branta canadensis*) und Rosalöfflern (*Threskiornithidae familia*) beschrieben (Daoust et al. 1991; Gregory et al., 2000). Auch in der vorliegenden Studie ist ein Vertreter der Ordnung Musophagiformes (Rothaubenturako = *Turaco erytholophus*) vertreten, welcher an NPMD erkrankt war. Bei einer anzunehmenden viralen Genese sprechen diese Berichte deutlich dafür, dass sich das Wirtsspektrum des Erregers nicht ausschließlich auf Psittaciformes beschränkt, es aber deutliche Unterschiede in der Empfänglichkeit gibt. Folgt man diesem Modell, ist zu postulieren, dass sich ein etwaiger viraler Infektionserreger unerkannt im Tierkörper verschiedenster Vogelarten repliziert und somit latente Träger des Erregers existieren. Faktoren der Haltung und Fütterung, die tierartspezifisch wirken und die individuelle Konstitution, würden dann die Ausbildung der NPMD induzieren. Untersucht man unter diesem Gesichtspunkt die Stammdaten bzw. die Vorberichte, ist ein Zusammenhang der Erkrankungsrate hinsichtlich bestimmter Witterungsbedingungen zu verschiedenen Jahreszeiten nicht zu erkennen. Dies deckt sich mit früheren Beobachtungen von Gerlach, wonach scheinbar im Gegensatz dazu Einzelbeschreibungen von zwölf Züchtern stehen, welche ein gehäuftes Auftreten der NPMD im Herbst und Winter beobachteten. Allerdings weisen andere Berichte aus Beständen auf ein verstärktes Vorkommen im Sommer (Gerlach, 1991). Dies legt die Vermutung nahe, dass Krankheitsausbrüche nicht mit der Witterung, sondern mit bestandsspezifischen Faktoren assoziiert sind. Auch das Geschlecht der Patienten stellte sich nicht als die Krankheit beeinflussender Faktor dar. Unter den an NPMD erkrankten Papageien waren annähernd die gleiche Prozentzahl männliche (49,3 %) und weibliche (46,6 %) vertreten. Dieser Tatsache steht ein Bericht entgegen (Graham, 1991), demnach mit 60,7 % im Vergleich zu 39,2 % deutlich mehr weibliche Tiere



erkrankten. Der große Geschlechterunterschied dieser Studie mag daher rühren, dass Weibchen durch starke Beanspruchung bei Eiablage und Brut krankheitsanfälliger sind. Weitere Autoren konnten jedoch ebenfalls keine Geschlechtsspezifität bei der Erkrankung der NPMD feststellen (Berhane et al., 2001; Gregory et al., 1994).

Bei der Überprüfung des Alters von an NPMD erkrankten Vögeln wurde deutlich, dass prinzipiell Vögel jeden Alters betroffen sein können. Bei der Mehrzahl der Tiere (57,5 %) fehlte die Altersangabe, diese konnten jedoch phänotypisch als adult eingeordnet werden. Ein frühes Auftreten der NPMD ist allerdings möglich, jedoch sind keine Nestlinge betroffen. Mit steigendem Alter nimmt die Anzahl der erkrankten Tiere deutlich ab. Der prozentuale Anteil der Altersgruppen in der Gesamtpopulation ist allerdings unklar. Eventuell spiegelt sich bei diesen Ergebnissen das Verhältnis der Altersgruppen innerhalb der Gesamtpopulation wieder. Berücksichtigt man nur Tiere, bei denen eine Altersangabe vorlag, wird deutlich, dass die Gruppe der bis ein Jahr alten Tiere (15,1 %) den größten Anteil einnimmt. Nach Literaturrecherchen von Gregory et al., war mit 3:1 von mehr adulten an NPMD erkrankten Vögeln als Jungtieren berichtet worden, während eine frühere Studie von Graham von einem Alter zwischen 10 Wochen und 17 Jahren spricht, bei einem durchschnittlichen Alter von 3,8 Jahren (Gregory et al., 1994; Graham, 1991). Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass junge Vögel empfänglicher für diese Erkrankung sind als ältere. Jedoch handelt es sich bei der NPMD um keine reine Jungvogelerkrankung.

Hinweise für andere Krankheitseinflüsse gibt die Haltungssituation der Tiere. In der Mehrzahl handelte es sich bei den erkrankten Vögeln um Bestandstiere (64,4 %). Weitere 17,8 % waren mit einem Partnervogel vergesellschaftet. Da jedoch Großpapageien häufig einzeln gehalten werden, spiegelt dieses Ergebnis offensichtlich nicht die eigentliche Haltungssituation wieder. Dennoch wurde oft seitens der Züchter in Zusammenhang mit NPMD von einem Bestandsproblem gesprochen, wobei die NPMD nie den gesamten Bestand befällt, sondern immer nur einzelne Tiere einer Gruppe erkranken. Nicht auszuschließen ist allerdings, dass Faktoren wie sozialer Stress durch Neuzugänge oder Unverträglichkeiten der Tiere untereinander, wie auch die Haltungsbedingungen oder Belastung durch die Brutpflege, eine Rolle spielen. Laut klinischer Beobachtungen von Seiten der Bestandsbesitzer kommen plötzliche Todesfälle vor. Dies steht scheinbar im Gegensatz zur chronischen Erkrankung einer

NPMD. Betrachtet man jedoch die Vielseitigkeit der klinischen Symptome, erscheint dies weniger ungewöhnlich, da in einem Bestand erste klinische Symptome durchaus übersehen werden können.

Anhand der Auswertung der Vorberichte sollte untersucht werden, inwieweit Symptome beobachtet wurden, die als Anzeichen für das Vorliegen einer NPMD gewertet werden können. Mehr als die Hälfte (56,2 %) aller histologisch bestätigten NPMD-Fälle dieser Studie zeigten einen für NPMD sprechenden Vorbericht mit Erbrechen, unverdauten Körnern im Kot, selektiver Aufnahme von Weichfutter oder Abmagerung bei gutem Appetit. Diese Symptome traten teils in Zusammenhang mit ZNS-Symptomen auf. Bei knapp einem Viertel der Fälle waren lediglich unspezifische Symptome (23,3 %) wie Apathie, Durchfall oder Inappetenz sichtbar. Auch entwickelt sich diese Krankheit oft schleichend, so dass sie lange unerkannt bleibt. Beobachtungen von Graham ließen schon 1991 erkennen, dass keine regelmäßigen Kombinationen von bestimmten Symptomen festzustellen sind (Graham, 1991). Dies lässt sich darauf zurückführen, dass das Krankheitsbild der NPMD nicht einheitlich ist. Demnach ist es nicht möglich, basierend auf einer rein klinischen Untersuchung, eine NPMD-Diagnose zu stellen. Lediglich eine Verdachtsdiagnose kann geäußert werden. Ein detaillierter Vorbericht und eine gründliche klinische Untersuchung liefern jedoch wichtige Informationen als Basis für eine konsequente Ausschlussdiagnostik und um das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen zu erleichtern.

## **5.2 Verteilung und Schwerpunkte der Organveränderungen**

Die Komplexität der NPMD-Erkrankung, welche sich in dem klinisch uneinheitlichen Erscheinungsbild widerspiegelt, zeigt sich auch in den Organveränderungen. Durch die Untersuchung werden zudem Unterschiede zwischen der pathologisch-anatomischen und histologischen Untersuchung deutlich. Erwartungsgemäß war bei den pathologisch-anatomischen Befunden eine Drüsenmagendilatation (75,3 %) am häufigsten. Während der Muskelmagen in Form einer Atrophie der Magenwand makroskopisch in nur 37 % der Fälle pathologisch verändert war, wies die histologische Untersuchung nach, dass vorrangig der Muskelmagen betroffen war. Bei den

allgemeinen histologischen Veränderungen (91,4 %) wie auch bei der Neuritis (68,6 %) stand der Muskelmagen an erster Stelle, während dieser bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung erst an dritter Stelle rangierte. Der Drüsenmagen wies histologisch ebenfalls häufig Veränderungen (78,9 %) auf, jedoch trat nur bei 27 Fällen (37 %) sowohl pathologisch-anatomisch eine Drüsenmagendilatation als auch histologisch eine Neuritis nonpurulenta im Drüsenmagen (59,6 %) auf.

Insgesamt fanden sich Veränderungen im Sinne einer Neuritis nonpurulenta besonders im Bereich des enterischen Nervensystems (ENS), mit seinen beiden größten Plexus Pl. myentericus und Pl. submucosus, welche in 83,6 % aller erkrankten Papageien auftraten (Kropf 28 %, Drüsenmagen 59,6 %, Muskelmagen 68,6 %, Dünndarm 12,5 %). Dies belegt eindrücklich, dass nicht nur der Drüsenmagen, sondern der gesamte Gastro-Intestinal-Bereich betroffen ist. Die Ergebnisse decken sich prinzipiell mit früheren Berichten, bei welchen ebenfalls im gesamten Magen-Darm-Trakt Veränderungen im Sinne einer Polyneuritis auftraten. Allerdings wurden in den vorangegangenen Studien nur vorselektierte Fälle berücksichtigt, so dass sich die prozentualen Anteile der betroffenen Organe deutlich von denen in der vorliegenden Studie unterscheiden. So wurden für eine Studie Aufzeichnungen über einen Zeitraum von zehn Jahren 127 Fälle berücksichtigt, welche histopathologisch als an NPMD erkrankt diagnostiziert wurden. Hierbei wurde jedoch nicht nach Veränderungen in Drüsen- und Muskelmagen unterschieden, sondern zusammenfassend von Läsionen im Drüsen- und/oder Muskelmagen gesprochen, welche somit in 100 % der Fälle gefunden wurden. Häufig traten bei diesen Tieren auch Läsionen im Dünndarm (77,8 %) und seltener im Kropf (22,2 %) auf (Graham, 1991). Bei einer retrospektiven Auswertung von Aufzeichnungen von 112 NPMD-Fällen aus einem Zeitraum von fünf Jahren mit dem Eingangskriterium „lymphozytäre Ganglioneuritis“ in Mägen und/oder Darm war eine pathognomonische lymphozytäre Ganglioneuritis in nahezu allen Fällen im Drüsenmagen (95 %) und im Muskelmagen (90 %) anzutreffen, während diese im Kropf (75 %) und Darm (80 %) etwas seltener gefunden werden konnte (Shivaprasad et al. 1995). Eine aktuellere Untersuchung von 14 an NPMD erkrankten Papageien erbrachte das Ergebnis, dass an erster Stelle, wie auch in der vorliegenden Studie, Veränderungen des Muskelmagens (93 %) auftraten, gefolgt von Veränderungen des Drüsenmagens (36 %), des Kropfs (43 %) und des Duodenums (21 %) (Berhane et al.

2001). Diese Berichte belegen, dass vorrangig Veränderungen im Sinne einer Ganglioneuritis im Bereich des Magen-Darm-Trakts zu finden sind.

Im untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie traten außerdem regelmäßig entzündliche Veränderungen ohne sichtbare Assoziation zu neuronalem Gewebe auf (Muskelmagen 62,9 %, Drüsenmagen 36,8 %, Dünndarm 35 %, Kropf 28 %). Die anatomische Lage der entzündlichen Veränderungen weist jedoch darauf hin, dass es sich hierbei vielfach um Bereiche der Plexus des Enterischen Nervensystems handelt. Insbesondere wären aufgrund der Lage Bereiche des Plexus myentericus, des tiefen muskulären Plexus und des Plexus submucosus betroffen. Bei einem postulierten infektiösen Agens ständen diese Befunde im Einklang mit einem axonalen Transport. Unter Berücksichtigung der primären Manifestation im Magen-Darm-Trakt ist eine Replikation in diesem Bereich anzunehmen. Diese geht allerdings nicht mit einer ausgeprägten Schleimhautschädigung einher. Eine axonal aufsteigende Infektion würde dann insbesondere das Erregungszentrum im Muskelmagen (Chaplin und Duke, 1990) betreffen. Stimmig mit dem Konzept eines axonalen Transports sind auch die Befunde einer Neuritis nonpurulenta im Herzen (43,1 %), in den adrenalen Ganglien (36,4 %) und im Gehirn (21,4 %). Bemerkenswert war auch die Häufigkeit, mit der nichteitrige Entzündungszellinfiltrate in der Nebenniere anzutreffen waren (81,8 %). Nachdem sich die Markzellen der Nebennieren - wie die Nervenzellen - aus dem Neuroektoderm (Neuralleiste) entwickeln (Böck und Liebich, 2004), unterstreicht dies die Wichtigkeit dieser Tatsache im Zusammenhang mit der Vermutung, dass es sich um ein neurotropes Virus handelt.

Vom Magen-Darm-Trakt aus könnte also eine Virusbreitung entlang der Nervenbahnen des enterischen Nervensystems erfolgen. Dieses Nervensystem steht in Verbindung mit dem N. intestinalis und dem N. Vagus. Somit werden Muskelmagen, Leber, Milz und Pankreas sowie weiter kranial der Ösophagus (Sinowatz und Frewein, 1992), Lunge und Herz (Frewein, 1992) erreicht. Vagusfasern versorgen weiterhin, zusammen mit dem N. Splanchnicus, die Nebennieren (Ghosh et al., 2001). Im Gegensatz dazu erfolgt die nervale Versorgung der Nieren über die Plexus lumbalis und sacralis. Weiterhin werden über den N. recurrens, welcher aus dem N. Vagus entsteht, Ösophagus, Trachea und Kropf, sowie der Drüsenmagen versorgt. Im Gehirn

erreicht der N. Vagus das zentrale autonome neuronale Netzwerk, welches als Bindeglied zum ZNS fungiert (Goyal und Hirano, 1996; Waibl und Sinowatz, 1992)

Eine Infektion könnte somit auf genanntem Wege axonal aufsteigen und dann entlang des Rückenmarks und Grenzstranges absteigen. Allerdings spricht das häufig beobachtete perivaskuläre Cuffing (28,6 %) im Gehirn dafür, dass hier auch ein Transport auf dem Blutweg in Frage kommt. Auch zum Rückenmark ist ein solcher Transport wahrscheinlich. Hier wurden unregelmäßig mononukleäre Infiltrate in den Ganglien gefunden. Dagegen beschrieb Phalen 1986 eine Polyomyelitis mit Gliose und Cuffing. Auch spätere Berichte schildern regelmäßig eine Myelitis (Berhane et al., 2001; Gerlach 1991). Berhane et al. berichteten von typischen Veränderungen in Rückenmark (69 %). Beschrieben wurden Veränderungen, welche über die gesamte Länge des Rückenmarks zu finden waren, wie eine vakuolisierte spongiöse weiße Substanz, perivaskuläre Infiltrate und Gliose in den Dorsalhörnern. Der thorakale und spinale Anteil waren besonders stark und häufiger betroffen, was auch in der vorliegenden Studie bei der Rückenmarksuntersuchung auffiel (Berhane et al., 2001).

Jedoch wurden regelmäßig nicht nur entzündliche, sondern auch neurodegenerative Prozesse beobachtet. Im Rückenmark traten neurodegenerative Veränderungen (Plexus brachialis Bereich 66,7 %, Thorakalbereich 83,3 %, Sympakralbereich 73,3 %) auf, welche häufig in Verbindung mit Gliazellproliferation und Vakuolisierung gesehen wurden. Von Neurodegenerationen, ohne Bezug zu nichteitrigen Entzündungszellen, waren im Magen-Darm-Bereich besonders der Dünndarm betroffen (27,5 %), aber auch Muskelmagen (12,9 %), Drüsenmagen (10,5 %) und Kropf (4 %). Auch eine Degeneration der Markzellen (52,3 %) der Nebennieren, als Abkömmlinge der Neuralleiste, scheint eine Rolle bei der NPMD zu spielen. Hervorhebenswert ist auch, dass jedes Gehirn histologische Veränderungen zeigte. Hier konnten primär neurodegenerative Veränderungen gefunden werden (96,4 %). Dabei fielen Gliaproliferation (89,3 %) und Neuronophagie (67,9 %) besonders in einem grob abgrenzbaren Großhirnrindenbereich auf. Die angesprochenen degenerativen Veränderungen im Großhirnrindenbereich sind möglicher Weise als Geschehen einzustufen, welche während der Agonie auftreten, verursacht durch eine Hypoxie. Diese kann hervorgerufen werden durch Organschädigungen, welche durch Endotoxine bedingt wurden. Diese Toxine werden bei Fehlgärungen durch Futteranschoppung

freigesetzt. Somit sind auch Schädigungen der Parenchyme zu verzeichnen. Nichteitrige Entzündungszellen traten nämlich auch in Nieren (31,7 %), Leber (24,2 %), Lunge (20 %) und Herz (27,5 %) auf. Als Folge der sich ausbreitenden neuronalen und parenchymatösen Entzündung können die weiteren Parenchymschäden angesehen werden. In den vorliegenden Fällen konnten im Herzen zudem regelmäßig Myokarddegenerationen (43,1 %) gefunden werden. Myokardnekrosen wurden auch in früheren Berichten im Herzen regelmäßig beobachtet (Berhane et al., 2001; Cazayoux, 1992). Parenchymdegenerationen fanden sich in Leber (73,3 %) und Niere, die sich dort in Form einer Tubulonephrose (85,7 %) und Glomerulopathie (49,2 %) äußerten. Auf Grund der vielseitigen Organveränderungen, welche sich nicht nur auf den Magen-Darm-Trakt beschränken, wird deutlich, dass es sich bei einer NPMD nicht um ein lokales Krankheitsgeschehen handelt, sondern es sich um eine systemische Erkrankung handeln muss. Dabei kommt es in Folge der neuronalen Ausbreitung des Erregers zu deutlichen entzündlichen und degenerativen Veränderungen.

### **5.3 Rückschlüsse für die Diagnostik einer NPMD**

Die Untersuchungsergebnisse der vorgelegten Studie machen deutlich, dass bei der NPMD ausgeprägte Unterschiede in der Manifestation bestehen und eine Differenz zwischen makroskopischer und mikroskopischer Beurteilung existiert.

Eine alleinige pathologisch-anatomische Untersuchung hätte in dieser Studie bei 1/3 der Fälle zu einer falschen Diagnose geführt, da diese keine Drüsenmagendilatation zeigten. Zudem ergab die histologische Untersuchung, dass nur zu einem geringen Prozentsatz Kropf (28,0 %) und Dünndarm (12,5 %) von einer Neuritis nonpurulenta betroffen waren. Für die klinische Diagnostik weisen die Untersuchungen darauf hin, dass demnach eine Biopsie von Kropf, Drüsen- oder Muskelmagen nur in seltenen Fällen Aufschluss über das Vorhandensein einer Neuritis nonpurulenta geben kann. Immerhin besagen die Untersuchungsergebnisse der NPMD-Vögel auch, dass 40,4 % der Drüsenmägen und 31,4 % der Muskelmägen keine Neuritis nonpurulenta aufwiesen. Ein operativer Eingriff zur Biopsie eines dieser Organe, insbesondere des Kropfes, scheint nur eingeschränkt empfehlenswert, da nur im Falle eines eindeutig positiven Ergebnisses die Diagnose NPMD gestellt werden kann. Zudem sollten nach

Möglichkeit mehrere und großzügige Proben eines Organs entnommen werden, um die Chance verändertes Nervengewebe zu erhalten zu erhöhen. Das mit einem solchen Eingriff verbundene Risiko sollte im Einzelfall abgewogen werden (Doolen, 1994; Gregory et al., 1996).

Für die histologische Diagnostik ist hervorzuheben, dass bei einer ausschließlichen Berücksichtigung des Gastro-Intestinal-Trakts eine hohe Dunkelziffer in der Diagnostik besteht. Diese Ergebnisse ergaben sich durch den in dieser Studie gewählten breiteren Ansatz bei der Wahl des Patientenkollektivs. In dieser Studie wurden daher zur Diagnosestellung auch diese Organe mit herangezogen, sofern zudem im Magen-Darm-Bereich neurodegenerative Prozesse beobachtet werden konnten.

Für die Diagnose einer NPMD erscheint demnach, neben der histologischen Untersuchung des Nervengewebes des Magen-Darm-Trakts, die Untersuchung der neuronalen Anteile von Herz und Nebennieren wichtig. Auch die Nebennieren an sich können Hinweise auf eine NPMD liefern. Als untersuchenswert gilt zudem das Gehirn. Zwar spricht diese Studie dafür, dass nicht zu allen Zeiten der Erkrankung der Nachweis einer Enzephalitis möglich ist, dennoch ergeben sich im Falle einer Enzephalitis, in Zusammenhang mit den Befunden aus anderen Organen, oft Hinweise auf eine NPMD.

Im Gegensatz zum Gehirn kommt jedoch dem Rückenmark, in Anbetracht der Seltenheit von Entzündungszellen, nur eine untergeordnete Bedeutung bei der Diagnosestellung einer NPMD zu. Größere Bedeutung haben dagegen die Grenzstrangganglien, welche entzündliche Veränderungen aufwiesen. Auf eine Untersuchung des Rückenmarks kann, auf Grund der recht aufwendigen Präparation in Relation zur geringen Wahrscheinlichkeit eines diagnostischen Wertes, verzichtet werden. Um allerdings einen Gesamteindruck über die Organschädigungen und das Fortschreiten der Erkrankung im Einzelfall zu erhalten, ist auch die Untersuchung der Parenchyme erforderlich.

Wie bereits angesprochen ließ sich bei 27 % der Papageien histologisch eine NPMD nicht bestätigen. Jedoch waren auch bei diesen Vögeln die Veränderungen von neurodegenerativen Vorgängen begleitet. So wiesen in dieser Gruppe alle 27 Tiere histologische Veränderungen in den Nebennieren auf, die sich in mehr als drei Viertel

(76,9 %) der Fälle in einer Markzelldegeneration äußerten. Ebenfalls zu 100 % verändert waren diese Gehirne, welche allesamt degenerative Veränderungen zeigten und zudem sehr häufig Gliazellproliferation und Neuronophagie (85 %). In den Organen des Magen-Darm-Trakts und im Herzen waren deutlich häufiger Neurodegenerationen nachweisbar als bei den Vögeln mit diagnostizierter NPMD (Kropf 66,7 %, Drüsenmagen 18,8 %, Muskelmagen 64 %, Dünndarm 33,3 %, Herz 17,8 %). Differentialdiagnostisch sind daher bei diesen Vögeln insbesondere Neurotoxine wie z. B. Schwermetalle wie Blei und Zink in Betracht zu ziehen. Aufgrund der Histologie ist bei Vergiftungen allerdings häufig lediglich eine Verdachtsdiagnose möglich.

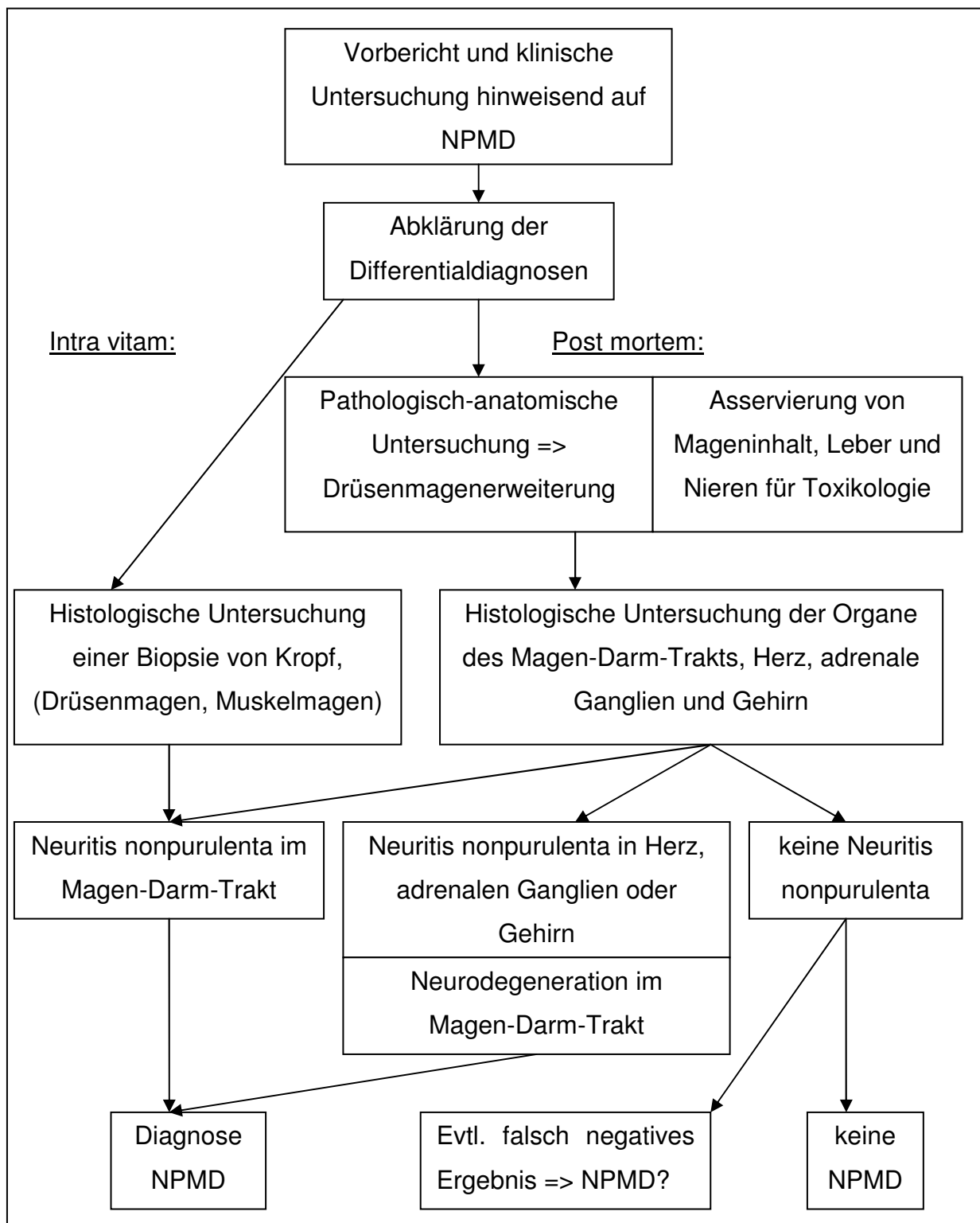
Bei diesen Vögeln waren ebenfalls in den meisten Organparenchymen mononukleäre Entzündungszellinfiltrate nachweisbar. Diese waren jedoch nicht mit Nervenzellen assoziiert. Daher wurden diese Vögel nicht als an NPMD erkrankt diagnostiziert. Bedenkt man die Variabilität der Manifestation, ist nicht auszuschließen, dass sich unter diesen Tieren unerkannte NPMD-Fälle befinden, welche sich sogar der histologischen Diagnostik entzogen.

Basierend auf den jetzigen Erkenntnissen ist für die postmortale Abklärung eines NPMD-Verdachts eine histologische Untersuchung erforderlich, die sowohl Organe des Magen-Darm-Trakts sowie von Herz, adrenalen Ganglien und Gehirn, einschließt. Zusätzlich wäre für die Klärung von toxikologischen Ursachen eine Asservierung von Mageninhalt, Leber und Niere für toxikologische Untersuchungen anzuraten. Eine Diagnose würde sich auf die Beurteilung des Gastro-Intestinal-Trakts und der Parenchyme stützen. Nichteitrige Entzündungszellen im Bereich des Magen-Darm-Trakts, assoziiert mit neuronalem Gewebe, definieren üblicher Weise die Diagnose einer NPMD. Häufig findet man jedoch nur neuronale Degeneration im Gastro-Intestinal-Bereich, welche in Zusammenhang mit einer Neuritis im Herzen, in den adrenalen Ganglien und im Gehirn durchaus auf eine NPMD deuten. In Anbetracht dieser Kenntnisse bezüglich einer NPMD-Diagnose ergibt sich ein Untersuchungsschema, nach welchem bei Verdacht auf eine NPMD vorzugehen ist (**Abb. 22**). Beginnend mit der Erhebung eines genauen Vorberichts sowie einer klinischen Untersuchung, erfolgt die Abklärung etwaiger differentialdiagnostisch in Frage kommender Erkrankungen. Je nach Gesundheitszustand des Vogels erfolgen



---

daraufhin weitere spezielle Untersuchungen, wobei zur Diagnosefindung eine histologische Untersuchung unabdingbar ist. Dennoch besteht trotz eingehender Untersuchungen die Möglichkeit, falsch negative Ergebnisse zu erhalten.



**Abb. 22: Flussdiagramm des Untersuchungsgangs bei Verdacht auf NPMD**

Dargestellt sind die Vorgehensweise und Untersuchungsmöglichkeiten bei der Abklärung eines NPMD-Verdachts

#### 5.4 Rückschlüsse für die Therapie einer NPMD

Die Ergebnisse der feingeweblichen Veränderungen deuten darauf, dass die Polyneuritis nicht als der alleinige Grund für den tödlichen Verlauf dieser Erkrankung anzusehen ist. Vielmehr ist ein Circulus vitiosus zu postulieren, welcher ein Multiorganversagen zur Folge hat. Demnach führt eine Schädigung des ENS zu Störungen des Nahrungstransports, Eindickung des Nahrungsbreis und unvollständiger Verdauung. Klinisch würde daraus letztendlich eine für NPMD charakteristische Futteranschoppung resultieren. Folglich kommt es zu Fehlgärungen bzw. zur Ansammlung von Abbauprodukten, was letztendlich zu einer Neurointoxikation führt. Durch diese Nervenschädigung würden weitere funktionelle Störungen des Magen-Darm-Trakts sowie der großen Parenchyme weiterer Organe folgen. Im Digestionstrakt begünstigen die neurodegenerativen Prozesse wiederum eine Anschoppung des Nahrungsbreis.

Diesem Modell folgend ist eine Beseitigung der Anschoppung des Magen-Darm-Trakts angezeigt. Dies deckt sich mit klinischen Beobachtungen, bei denen sich Maßnahmen, die zu einer Beseitigung der Anschoppung führen, bewährt haben. Dies kann durch Weichfutter und Breifütterung erfolgen. Zudem ist es ratsam eine Behandlung etwaiger Sekundärinfektionen, sowie eine Entgiftung durch Flüssigkeitssubstitution durchzuführen. Beobachtungen an Patienten deuten darauf hin, dass diese Maßnahmen lebensverlängernd wirken können. Nach neueren Beobachtungen an der eigenen Klinik, kann bei Patienten mit ZNS-Symptomen die Anwendung von Mannitol als Osmodiuretikum einem etwaigen Gehirnödem entgegenwirken und somit eine Besserung der Symptome bewirken. Trotz Stabilisierung des Patienten ist es jedoch nach heutigem Kenntnisstand nicht möglich eine Heilung der Erkrankung zu erzielen, so dass die Prognose einer NPMD stets infaust ist.

## 6. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wurden einhundert Vögel mit der Verdachtsdiagnose Neuropathische Magendilatation untersucht. Es handelt sich um Papageienvögel, die entweder klinisch, vorberichtlich oder pathologisch-anatomisch Anzeichen einer NPMD zeigten. Bei insgesamt 73 % der Vögel wurde die Erkrankung in Form einer Neuritis nonpurulenta im Bereich des Magen-Darm-Trakts, des Herzens, der adrenalen Ganglien oder des Gehirns histologisch bestätigt.

Klinisch zeigten 56,2 % der an NPMD erkrankten Tiere NPMD typische Symptome. In der Mehrzahl handelte es sich bei den erkrankten Vögeln um Bestandstiere (64,4 %). Dabei waren, bis auf Nestlinge alle Altersgruppen vertreten, mit einem deutlichen Anteil von Jungtieren bis zu einem Jahr (15,1 %). Die Auswertung der Daten hinsichtlich der erkrankten Vogelgattungen ergab, dass in der untersuchten Klientel besonders Graupapageien (41,1 %) und Aras (30,1 %) vertreten waren. Amazonen, welche ebenfalls sehr häufig als Heimtiere gehalten werden, wurden dagegen deutlich seltener (4,1 %) untersucht. Eine saisonale Häufung von Erkrankungen zeichnete sich nicht ab. Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung zeigten nahezu alle Tiere (87,7 %) einen starken Grad der Auszehrung. In 75,3 % der Fälle war eine Drüsenmagendilatation vorhanden und in 37 % eine Atrophie der Magenwand des Muskelmagens.

Die wichtigsten histologischen Ergebnisse bei diesen Tieren waren Veränderungen im Sinne einer Neuritis nonpurulenta. Im Bereich des Magen-Darm-Trakts trat diese in 83,6 % aller an NPMD erkrankten Papageien auf. Besonders häufig wies der Muskelmagen (68,6 %) eine Neuritis auf, während im Vergleich dazu der Drüsenmagen (59,6 %) seltener betroffen war. Noch seltener wurden derartige Veränderungen in Kropf (28,0 %) und Dünndarm (12,5 %) gefunden. Darüber hinaus traten Veränderungen im Sinne einer Neuritis auf, die das Gehirn (41,1 %) und das Herz (43,1 %) betrafen. Beeindruckend war, dass jedes Gehirn histologische Veränderungen zeigte, wobei es sich in der Hauptsache um degenerative Veränderungen (96,4 %) handelte. Degenerative Veränderungen (Plexus-brachialis-Bereich 66,7 %, Thorakalbereich 83,3 %, Sympakralbereich 73,3 %) wurden ebenfalls häufig im

Rückenmark gefunden, jedoch keine Entzündungszellen. Eine Neuritis zeigten dagegen in 36,4 % der Fälle die adrenalen Ganglien. Darüber hinaus ergab die Untersuchung der Nebennieren selbst eine Degeneration der Markzellen (52,3 %), sowie Infiltration mit nichteitrigen Entzündungszellen (81,8 %). Weitere degenerative Veränderungen fanden sich in den Parenchymen von Leber (73,3 %), Herz (43,1 %) und Nieren, die sich dort in Form einer Tubulonephrose (85,7 %) und Glomerulopathie (49,2 %) äußerten.

Bei 27 % der Patienten, die klinisch bzw. pathologisch-anatomisch Merkmale der NPMD aufwiesen, konnte histologisch keine Polyneuritis als Zeichen einer NPMD diagnostiziert werden. Tiere dieser Gruppe wiesen allerdings Organveränderungen auf, die mit denen der NPMD-Vögel zum Teil vergleichbar waren. In den Organen des Magen-Darm-Trakts konnten sehr häufig Neurodegenerationen (Kropf 66,7 %, Muskelmagen 72 %) gefunden werden, sowie seltener nichteitriges Entzündungszellen (Drüsenmagen 31,3 %, Muskelmagen 28 %), die außerhalb neuronalen Gewebes gelegen waren. Wie auch bei den bestätigten NPMD-Fällen, waren im Vergleich zu den Drüsenmägen (50 %) besonders die Muskelmägen (72 %) histologisch in Mitleidenschaft gezogen worden. Sämtliche Nebennieren wiesen histologische Veränderungen auf, davon mehr als drei Viertel (76,9 %) Markzelldegeneration. Zu 100 % verändert waren die Gehirne, welche durchweg degenerative Veränderungen zeigten und hier zudem sehr häufig Gliazellproliferation und Neuronophagie (85 %) nachgewiesen werden konnte. Diese mit den NPMD-Vögeln vergleichbaren degenerativen Veränderungen lassen vermuten, dass es auch bei diesen Vögeln infolge von Neurodegeneration zur Drüsenmagenerweiterung kam. Somit kann es sich auch bei diesen unbestätigten Fällen um an NPMD erkrankte Tiere handeln, welche jedoch auf Grund des variablen Krankheitsbildes und des begrenzten Probenmaterials unentdeckt blieben.

Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse der Arbeit, dass für eine Diagnosefindung nicht nur der Magen-Darm-Trakt histologisch untersucht werden sollte, sondern dass auch Herz, Nebennieren und Gehirn mit ihren neuronalen Anteilen wichtige Hinweise auf das Vorliegen einer NPMD bieten. Mittels einer Kropfbioptie kann im Falle eines positiven Ergebnisses eine Diagnose gestellt werden. Jedoch scheint diese auf Grund der zu erwartenden zwei Drittel negativen Ergebnisse nur im Einzelfall empfehlenswert.

---

Zudem belegen diese Untersuchungen an dem bisher größten untersuchten Kollektiv, dass neben dem Vorliegen der charakteristischen Polyneuritis, generalisierte degenerative und entzündliche Veränderungen der großen Parenchyme auftreten. Dies betrifft insbesondere die Nieren, Leber und Herz, aber auch die Nebennieren. Diese Befunde deuten darauf, dass in Folge der Anschoppung Folgeschäden entstehen und eine nachfolgende Entgleisung des Stoffwechsels zu einem Multiorganversagen führt. Eine klinische Behandlung von Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose NPMD sollte daher auf eine symptomatische Stützung des Patienten ausgerichtet sein. Sie ist als lebensverlängernd anzusehen. Eine Heilung der Erkrankung ist damit nicht zu erzielen, so dass die Prognose einer NPMD als infaust zu stellen ist.

## 7. SUMMARY

### **Retrospective study on psittacines with suspected proventricular dilatation disease**

For this research, one hundred birds with a suspected diagnosis of proventricular dilatation disease (PDD) were examined. These were parrot birds which showed symptoms of PDD either in the preliminary, clinical, or pathological-anatomical report. In 73% of the birds the illness was confirmed histologically in form of a neuritis nonpurulenta in the area of the gastro-intestinal tract, the heart, the adrenal ganglia or the brain.

56.2% of the animals fallen ill with PDD showed clinically symptoms typical for the disease. The birds fallen ill were in the majority stock animals (64.4%). With the exception of nestlings, all age groups were represented with a high proportion of young animals up to 1 year old (15.1%). The evaluation of the data, with regard to the bird genus fallen ill, showed that particularly grey parrots (41.1%) and macaws (30.1%) were represented in the group examined. On the other hand, Amazon parrots, which are likewise very often kept as pets, were examined less frequently (4.1%). A seasonal amassment of illnesses did not appear. The pathological-anatomical investigation showed a conspicuous degree of emaciation in almost all animals (87.7%). In 75.3% of the cases a proventricular dilatation was present and in 37% an atrophy of the gizzard wall could be observed.

The most important histological results within these animals with diagnosed PDD were changes in terms of a neuritis nonpurulenta. Within the gastro-intestinal tract this was seen in 83.6% of the parrots fallen ill with PDD. In contrast to the macroscopic findings the gizzard (68.6%) was affected more often than the proventriculus (59.6%). Even more rarely, neuritis nonpurulenta was found in the crop (28.0%) and the small intestine (12.5%). Alterations in terms of a neuritis appeared in the brain (41.1%) and the heart (43.1%). It was striking that each brain showed histological changes, mainly degenerative changes (96.4%). Degenerative changes (plexus brachialis region 66.7%, thoracal region 83.3%, synsacral region 73.3%) were also frequently found in the spinal

cord, yet no inflammation cells were evident. In contrast, the adrenal ganglia showed neuritis in 36.4 % of the cases. Moreover, the investigation of the adrenal glands themselves, showed degeneration of the mark cells (52.3%), as well as infiltration with nonpurulent inflammation cells (81.8%). Further degenerative changes were found in the parenchyma of the liver (73.3%), the heart (43.1%) and the kidneys, where they manifested themselves as tubulonephrosis (85.7%) and glomerulopathia (49.2%).

In 27% of the patients exhibiting clinical and/or pathological-anatomical characteristics of PDD, histologically no polyneuritis could be diagnosed as an indication of PDD. Animals of this group, however, did show alterations, which were partly comparable with those of the PDD birds. In the organs of the gastro-intestinal tract neurodegeneration could be found frequently (crop 66.7%, gizzard 72%), as well as, but more rarely, nonpurulent inflammation cells (proventriculus 31.3%, gizzard 28%), which were located outside of neural tissue. As also seen in the confirmed PDD cases, it was particularly the gizzard (72%) that was histologically affected, compared with the proventriculus (50%). All adrenal glands exhibited histological changes and more than three quarters (76.9%) of them showed mark-cell-degeneration. In 100% of the cases the brains showed changes, all of them degenerative changes, and very frequently gliacellproliferation and neuronophagia (85%) could be detected. As these degenerative changes are comparable with those seen in the PDD birds, it seems reasonable to assume, that in these birds too neurodegeneration led to proventricular dilatation. Consequently, these unconfirmed cases could indeed be cases of PDD, which however remained undiscovered due to the variable clinical picture and the limited sample material.

The results of this research highlight, that in addition to the histological examination of the gastro-intestinal-tract, the heart, the adrenal glands and the brain with their neural tissues are important for substantial PDD diagnostics. In case of a positive result, a diagnosis can be made by means of a crop-biopsy. However this kind of investigation seems only advisable in individual cases, as in two thirds of cases negative results can be expected. In addition, this study point out that apart from characteristic polyneuritis, generalized degenerative and inflammatory changes of the large parenchyma as well as the adrenal gland are present in birds suffering PDD. These findings indicate that in conjunction with the congestion of the intestinal tract, damages will develop within other



---

organs and eventually lead to a to multiple-organ failure. Thus patients with a suspected clinical diagnosis of PDD should be stabilized by a symptomatic treatment that may indeed be life-extending. However, at present a cure of the disease is not possible, and prognosis of PDD has to be considered always as infaust.

---

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTMAN SL, CLUBB SL, DORRESTEIN GM. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company; 1997.
2. BAIDAN LV, ZHOLOS AV, WOOD JD. Modulation of calcium currents by G-proteins and adenosine receptors in myenteric neurons cultured from adult guinea-pig small intestine. Br. J. Pharmacol. 1995; 116: 1882-1886
3. BARAJAS-LOPEZ C, BEREZIN I, DANIEL EE, HUIZINGA JD. Pacemaker activity recorded in interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract. Am. J. Physiol. 1989; 257: C830-C835
4. BERHANE Y, SMITH DA, NEWMANN S, TAYLOR M. Peripheral neuritis in psittacine birds with proventricular dilatation disease. Avian Pathology 2001; 30: 563-70.
5. BÖCK P, LIEBICH H-G. Endokrines System (Systema endocrinum). Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. Eds.: Liebich H-G. 4. Auflage Stuttgart, Schattauer GmbH 2004: 179
6. BOND MW, DOWNS D, WOLF S: Screening for psittacine Proventricular dilatation syndrome. Proc Assoc Avian Vet, Nashville, 1993: 92 -97
7. BORNSTEIN JC, FURNESS JB, SMITH TK, TRUSSELL DC. Synaptic responses evoked by mechanical stimulation of the mucosa in morphologically characterized myenteric neurons of the guinea-pig ileum. J. Neurosci. 1991; 11: 505
8. BROOKES SJ. Classes of enteric nerve cells in the guinea-pig small intestine. Anat. Rec. 2001; 262: 58-70
9. BROUSSARD DL, BANNERMAN PG, TANG CM, HARDY M, PLEASURE D. Electrophysiologic and molecular properties of cultured enteric glia. J. Neurosci. Res. 1993; 34: 24-31
10. BURNS AJ, LOMAX AE, TORIHASHI S, SANDERS KM. Interstitial cells of Cajal mediate inhibitory neurotransmission in the stomach. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1996; 93: 12008-12013
11. CAJAL SR. Sur les ganglions et les plexus nerveux de l'intestin. C R Soc Biol Paris 1893; 45: 217-223.

- 
12. CAZAYOUX CA. Myocarditis as a component of psittacine proventricular dilatation syndrome in a Patagonia conure. *Avian Diseases* 1992; 36: 1117-9.
  13. CHAPLIN SB, DUKE GE. Effect of denervation of the myenteric plexus on gastroduodenal motility in turkeys. *Am. J. Physiol.* 1990; 259: G481-489
  14. CLARK FD. Proventricular dilatation syndrome in large psittacine birds. *Avian Diseases* 1984; 28: 813-5.
  15. DAHLHAUSEN B. Resolution of clinical proventricular dilatation disease by Cyclooxygenase 2 inhibition. *AAV Newsletter* 2001; 8: 8-9.
  16. DEGERNES LA, FLAMMER K, FISCHER P. Proventricular dilatation syndrome in a green-winged macaw. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet* 1991: 45-49
  17. DAOUST P-Y, JULIAN RJ, YASON CV, ARTSOB H. Proventricular impaction associated with nonsuppurative encephalomyelitis and ganglioneuritis in two canada geese. *Journal of Wildlife Diseases* 1991 ; 27(3) : 513-517
  18. DEGERNES LA , LOVE EN, LAUGHERY MC. Review of radiographic changes associated with proventricular dilatation disease. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet* 1996 : 209-211
  19. DENBOW DM. Gastrointestinal Anatomy and Physiology. In: Eds. Sturkie's; *Avian Physiology*, 5th edition, G. Causey Whittow, San Diego, California, Academic Press, 2000
  20. DOGIEL AS. Über den Bau der Ganglien in den Flechten des Darms und der Gallenblase des Menschen und der Säugetiere. *Arch. Anat. Physiol. Anat.* 1899: 130-158
  21. DOOLEN M. Crop biopsy - a low risk diagnosis for neuropathic gastric dilatation. *Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet.* 1994: 193-6
  22. DUKE GE, EVANSON OA. Inhibition of gastric motility by duodenal contents in turkeys. *Poult. Sci.* 1972; 51: 1625-1636
  23. EPPERSON A, HATTON WJ, CALLAGHAN B, DOHERTY P, WALKER RL, SANDERS KM, WARD SM, HOROWITZ B. Molekular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000 August; 279 (2.): C529-C539
  24. FILIPPICH LJ, PARKER MG. Megabacteria and Proventricular/ventricular disease in psittacines and passerines. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet.* 1994: 287-293

- 
25. FREWEIN J. Nervensystem, Systema nervosum. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Eds.: Nickel CK, Schummer A, Seiferle E. 2 ed. Berlin, Hamburg: Paul Parey Verlag 1992: 331-364
  26. FRITSCH R. Nitridge Mechanismen im Gastrointestinaltrakt: NOS-positive Neuronen in Primärzellkultur und NO-abhängige Modulation des Calciumstoffwechsels in humanen Colonmuskelzellen. Med. Diss. TU München 2002
  27. FURNESS JB, COSTA LG. The enteric nervous system. Edinburgh, UK, Churchill Livingstone. 1982
  28. GABELLA G. Ultrastructure of the nerve plexuses of the mammalian intestine: The enteric glial cells. Neuroscience 1981; 6: 425-436
  29. GABELLA G. Structures of muscles and nerves of the gastrointestinal tract. In Johnson, L. R. (Ed.), Physiology of the Gastrointestinal Tract. Raven Press, New York, 1987: 335-382
  30. GASKIN JM. Questions and answers about psittacine proventricular dilatation disease and avian viral serositis. Proc. Midwest Avian Research Exposition 1992: 69-71
  31. GASKIN JM, HOMER BL, ESKEKUND KH. Some unofficial thoughts on avian viral serositis. Proc. Assoc. Avian Vet. 1991: 38-42
  32. GERSHON MD, ROTHMAN TP. Enteric glia 1991; Glia 4: 195-204
  33. GERLACH H. Update of the macaw wasting syndrome. Proceedings of the annual meeting of the Association of Avian Veterinarians, Miami. 1986: 21-25
  34. GERLACH H. Viruses. In: Avian Medicine: principles and application. Eds.: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LP. Lake Worth, Fl.: Wingers Publ. Inc. 1994: 862-948
  35. GERLACH S. Macaw Wasting Disease – A 4 year study on clinical cases history, epizootiology, analysis of species, diagnosis and differential diagnosis, microbiological and virological results. Proceedings European Chapter Association of Avian Veterinarians. 1991: 273-281
  36. GEYER S, GRABNER A. Laboruntersuchungen. Die Tierarzthelferin. Eds.: Geyer S, Grabner A. 4. Auflage Hannover: Schlütersche, 1991: 328-329
  37. GHOSH A, CARMICHAEL SW, MUKHERJEE M. Avian adrenal medulla: cytomorphology and function. Acta Biol Szeged 2001; 45 (1-4): 1 -11
  38. GOYAL RK, HIRANO I. Mechanisms of Disease: The Enteric Nervous System. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1106-1115

- 
39. GRAHAM DL. An update on selected pet bird virus infections. Proc. Assoc. Avian Vet., P.O. Box 299, East Northport, N.Y. 1984: 267-280
  40. GRAHAM DL. Wasting/proventricular dilation disease. A pathologist view. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1991: 43-4
  41. GRANZOW H, WEILAND F, MUNDT E, KÖLLNER B, WERNER O. Intranuclear inclusions in cells infected with Newcastle disease virus. J. Vet. Med. B 1999; 46: 411-21
  42. GREGORY CR, LATIMER KS, CAMPAGNOLI RP, RITCHIE BW. Histologic evaluation of the crop for diagnosis of proventricular dilatation syndrome in psittacine birds; J Vet Diagn Invest. 1996; 8: 76-80
  43. GREGORY CR, LATIMER KS, NIAGRO FD, RITCHIE BW, CAMPAGNOLI RP, NORTON TM, GREENACRE CB. A review of proventricular dilatation syndrome. J. Assoc. Avian Vet. 1994; 8: 69-75
  44. GREGORY CR, LATIMER KS, NIAGRO FD, et al. Characterization of a virus like particle observed in tissues from psittacine birds affected with proventricular dilatation syndrome. Southeastern Conf Avian Dis. 1996
  45. GREGORY CR, RITCHIE BW, LATIMER KS, CAMPAGNOLI RP, PESTI D, LUKERT PD. Proventricular Dilatation Disease. Avian Viruses: Funktion and Control. Wingers Publishing, Lake Worth, FL. 1995
  46. GREGORY CR, RITCHIE BW, LATIMER KS, STEFFENS WL, CAMPAGNOLI RP, PESTI D, LUKERT PD. Proventricular Dilatation Disease: A Viral Epornitic. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1997: 43-52
  47. GREGORY CR, RITCHIE AE, LATIMER KS, STEFFENS WL, PESTI D, CAMPAGNOLI RP, LUCKERT PD. Progress in understanding proventricular dilatation disease. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 2000: 269-75
  48. GREGORY, TAYLOR, SCHMIDT. Proventricular Dilatation Disease, round table discussion, Journal of Avian Medicine and Surgery. 1997; 11 (3): 201 – 203
  49. GREGORY CR, LATIMER KS, NIAGRO FD, ROBERTS AW, CAMPAGNOLI RP, PESTI DA, RITCHIE BW, LUKERT PD. Investigations of Eastern Equine Encephalomyelitis Virus as the causative agent of Psittacine Proventricular Dilatation Syndrome. Journal of Avian Medicine and Surgery. 1997; 11 (3): 187-193
  50. GRIMM F. Der klinische Fall. Tierärztliche Praxis. 1991; 19: 111-112

- 
51. GRUND C. Bedeutung von schwach virulenten Aviären Paramyxoviren bei Psittaziden. Habilitationsschrift an der Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München; Fachgebiet "Geflügelkrankheiten-Geflügelkunde". 2004, 104-110
  52. GRUND C, GRIMM F, KÖSTERS J. Serological studies on persistent aPMV-1 Infection associated with PDD. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1999: 19-23
  53. GRUND C, HILDEBRAND R-A, GRIMM F; KÖSTERS J. Isolation und Charakterisierung von aviären Paramyxoviren aus Papageien mit der Neuropathischen Magendilatation. XI DVG-Tagung Vogelkrankheiten München. 1998: 139-145
  54. GRUND C, WERNER O, GELDERBLOM HR, GRIMM F, KÖSTERS J. Avian Paramyxovirus serotype 1 isolates from the spinal cord of parrots display a very low virulence. J. Vet. Med. B 2002; 49: 445-51
  55. GYLSTORFF I, GRIMM F. Vogelkrankheiten. 2 ed. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer 1998
  56. HANANI M, ZAMIR O, BALUK P. Glial cells in the guinea pig myenteric plexus are dye coupled. Brain Res. 1989 Sep 18; 497 (2): 245-9
  57. HARTCOURT-BROWN NH, GOUGH RE. Isolation of a virus-like particle associated with proventricular dilatation syndrome in macaws. Proc. European Conf. Avian Med. Surg. 1997: 111-5
  58. HELDSTAB A, MORGENSTERN R, RUEDI D, ALBEK A, ALBEK M. Pathology of endemic infiltrative splanchnic neuritis in the gastrointestinal region of macaws (wasting macaw syndrome). Verhandlungsbericht Int. Symp. Erkrankg. Zoot. 1985: 5
  59. HELMBOLDT CF. Histopathological differentiation of diseases of the nervous system of the domestic fowl (*Gallus gallus*). Avian Diseases 1972; 16: 229-40
  60. HIRST GDS, HOLMAN ME, SPENCE I. Two types of neurons in the myenteric plexus of duodenum in the guinea-pig. J. Physiol. 1974; 236: 303-326
  61. HODGKISS JP, LEES GM. Morphological studies of electrophysiologically identified myenteric plexus neurons of the guinea-pig ileum. Neuroscience 1983; 8: 593-608
  62. HUGHES PE. The pathology of myenteric ganglioneuritis; psittacine encephalomyelitis; proventricular dilatation of psittacines and macaw wasting syndrome. Proc. 33rd Western Poult. Dis. Conf. 1984: 85-7
  63. INGRAM IA. Proventricular foreign body mimicking proventricular dilatation in an umbrella cockatoo. Proc Assoc Avian Vet, Phoenix, 1990: 314-315

- 
64. JOYNER KI, KOCK N, STYLES D. Encephalitis, Proventricular and Ventricular Myositis, and Myenteric Ganglioneuritis in an Umbrella Cocatoo. *Avian Diseases* 1989; 33: 379-381.
  65. KALETA EF, KRAUTWALD-JUNGHANNS M-E. *Kompendium der Ziervogelkrankheiten*. 1 ed. Hannover: Schlütersche 1999
  66. KATAYAMA Y, NORTH RA. Does Substance P mediate slow synaptic excitation within the myenteric plexus? *Nature* 2001; 274: 387-388
  67. KRAUTWALD-JUNGHANS ME. *Atlas der Röntgenanatomie und Diagnose bei Ziervögeln*. Berlin. Verlag Paul Parey 1991
  68. KUNZE WA, FURNESS JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu. Rev. Physiol.* 1999; 61: 117-142
  69. KUNZE WA, FURNESS JB, BERTRAND PP, BORNSTEIN JC. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea-pig ileum that respond to stretch. *J. Physiol. (Lond.)* 1998; 506: 827-842
  70. LANGLEY JN. *The Autonomic Nervous System, Part 1*. W Heffer and Sons, Cambridge, England (1921)
  71. LI ZS, FURNESS JB. Immunohistochemical localization of cholinergic markers in putative intrinsic primary afferent neurons of the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res.* 1998; 294: 35-43
  72. MANNL A, GERLACH H, LEIPOLD R. Neuropathic gastric dilatation in psittaciformes. *Avian Diseases* 1987; 31: 214-21
  73. MAYOR OY. Histopathology aids to the diagnosis of certain poultry diseases. *Vet. Bull.* 1968; 38: 273-85
  74. NISHI R, NORTH RA. Intracellular recording from the myenteric plexus of the guinea-pig ileum. *J. Physiol.* 1973; 231: 471-491
  75. PATTISON M. Histopathology of some viral infections of the central nervous system of the domestic fowl. *Vet. Bull.* 1973; 43: 310-05
  76. PHALEN DN. An outbreak of psittacine proventricular dilatation syndrome (PPDS) in a private collection of birds and an atypical form of PPDS in a nanday conure. *Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet.* 1986: 27-34

- 
77. PHALEN DN. Psittacines proventricular dilatation syndrome. In Avian Medicine and Surgery. Eds.: Altman SL, Clubb SI, Dorrestein GM, Quesenberry A. Philadelphia, PA, W.B. Saunders Company 1997: 312-5
  78. PORTER AJ, WATTCHOW DA, BROOKES SJ, COSTA M. The neurochemical coding and projections of circular muscle motor neurons in the human colon. Gastroenterology 1997; 113: 1916-1923
  79. RICH GA. Classical and atypical cases of proventricular dilatation disease. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1992: 119-125
  80. RIDGWAY RA, GALLERSTEIN GA. Proventricular dilatation in psittacines. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1983: 228-30
  81. RITCHIE BW, GREGORY CR, LATIMER KS, STEFFENS WL, PESTI D, CAMPAGNOLI RP, LUKERT PD. Progress in preventing PDD, Polyomavirus, and PBFD virus. Proc. Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1998: 25-40
  82. RITCHIE BW, HARRISON GJ, HARRISON LP. Avian Medicine: principles and application. Lake Worth, Florida: Wingers Publ. Inc. 1994: 500-501; 743
  83. RITCHIE BW, HARRISON GJ, HARRISON LP. Avian Medicine: principles and application. Abridged edition, Lake Worth, Florida: Wingers Publ. Inc. 1997: 515, 262f.
  84. RITCHIE BW. Avian Viruses: Function and Control. Lake Worth, Wingers Publishing 1995: 379-411
  85. ROMEIS B. Mikroskopische Technik. 17 ed. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg 1989
  86. SANDERS KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. Gastroenterology 1996; 111: 492-515
  87. SHIVAPRASAD HL. Disease of the nervous system in pet birds: a review and report on diseases rarely documented. Proceedings Annu. Conf. Assoc. Avian Vet. 1993: 213-222
  88. SHIVAPRASAD HL, BARR BC, WOODS LW, DAFT BM, MOORE JD, KINDE H, ANDERSON ML, DROUAL R. Spectrum of lesions (Pathology) of Proventricular dilatation syndrome. Proceedings Main Conference Assoc. Avian Vet., 1995: 505-506
  89. SINOWATZ F, FREWEIN J. Nebenniere, glandula adrenalis. In: Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Eds.: Nickel CK, Schummer A, Seiferle E. 2 ed. Berlin, Hamburg: Paul Parey Verlag, 1992: 276-279



- 
90. SONG ZM, BROOKES SH, COSTA M. All albindin-immunoreactive myenteric neurons project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci.Lett.* 1994; 180: 219-220
  91. SONG ZM, BROOKES SH, STEELE PA, COSTA M. Projections and Pathways of submucous neurons to the mucosa of guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res.* 1992; 269: 87-98
  92. STURKIE´S. *Avian Physiology*, fifth edition, G. Causey Whittow, San Diego, California, Academic Press, 2000
  93. TAJIMA M, KUDO Y, KUDOW S. Demonstration of intranuclear nucleocapsid in cultured cells infected with Newcastle disease virus. *Jap. J. Vet. Sci.* 1977; 39: 521-30
  94. TURNER R. Macaw fading or wasting syndrome. *Proc. 33rd Western Poult. Dis. Conf.* 1984: 87-88
  95. VOGALIS F, FURNESS JB, KUNZE WA. Afterhyperpolarization current in myenteric neurons of the guinea-pig duodenum. *J. Neurophysiol.* 2001 May; 85 (5): 1941-1951
  96. WAIBL H, SINOWATZ F. Niere, Ren. In: *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*. Eds.: Nickel CK, Schummer A, Seiferle E. 2 ed. Berlin, Hamburg: Paul Parey Verlag, 1992: 224-234
  97. WARD SM, SANDERS KM. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation. *Anat. Rec.* 2001 Jan. 1; 262 (1): 125-135
  98. WEDEL A. *Ziervögel: Erkrankungen, Haltung, Fütterung*. 2. Auflage, Verlag Paul Parey, Stuttgart 2004
  99. WOERPEL RW, ROSSKOPF WJ. Clinical and pathological features of macaw wasting disease (proventricular dilatation syndrome). *Proc. 33rd Western Poult. Dis. Conf.* 1984: 89-90
  100. WOERPEL RW, ROSSKOPF WJ, HUGHES E. Proventricular dilatation and wasting syndrome: Myenteric ganglioneuritis and encephalomyelitis of psittacines; an update. *Proc. 1<sup>st</sup> Int. Conf. Avian Med.*, Toronto. 1984: 25-28
  101. WOLTERS HE. *Die Vogelarten der Erde*. Hamburg, Berlin: Paul Parey 1982
  102. WOOD JD. Application of classification schemes to the enteric nervous system. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1994; 48: 17-29

- 
103. WOOD JD. Physiology of the Enteric Nervous System. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Second edition, edited by Leonhard R. Johnson. Raven Press, New York. 2001: 67-130
  104. ZHANG W, SAROSI GAJ, BARNHART DC, MULHOLLAND MW. Endothelin-stimulated capacitative calcium entry in enteric glial cells: synergistic effects of protein kinase C activity and nitric oxide. J. Neurochem. 1998; 71: 205-212

---

**9. TABELLENVERZEICHNIS**

- Tab. 1:** Differentialdiagnostisch bei Verdacht auf NPMD in Betracht zu ziehende auszehrende Erkrankungen und ihre Diagnostik
- Tab. 2:** Symptome und Therapiemöglichkeiten einer vermuteten Erkrankung an NPMD
- Tab. 3:** Zur histologischen Untersuchung entnommene Organe
- Tab. 4:** Herstellung von 2,5 l PBS 10-fach
- Tab. 5:** Reagenzien im Gewebereinbettautomaten
- Tab. 6:** Reagenzien zur automatisierten Hämalaun-Eosin Färbung
- Tab. 7:** Todeszeitpunkte von Papageien mit der Diagnose NPMD

---

**10. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

- Abb. 1:** Schema des anatomischen Aufbaus des enterischen Nervensystems
- Abb. 2:** Zellarten des enterischen Nervensystems und Differenzierung enterischer Neuronen
- Abb. 3:** Schnittebenen bei der Gehirnpräparation
- Abb. 4:** Schnittebenen bei der Rückenmarkspräparation
- Abb. 5:** Zusammensetzung des Patientenkollektivs
- Abb. 6:** Pathologisch-anatomische Befunde von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 7:** Histopathologische Befunde des Magen-Darm-Trakts von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 8:** Anteile der, im Sinne nonpurulenter Entzündung und Neurodegeneration veränderten, Organe des Magen-Darm-Trakts von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 9:** Histologische Veränderungen im Magen-Darm-Trakt von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 10:** Histopathologische Befunde im Großhirnbereich von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 11:** Histopathologische Gehirnbefunde und histologisch veränderte Gehirnregionen von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 12:** Gesamtanteile histologisch veränderter Rückenmarksabschnitte und histopathologische Befunde der untersuchten Rückenmarksabschnitte von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 13:** Histologische Schnittbilder parenchymatöser Organe von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 14:** Neuronale Veränderungen des Herzens von Papageien mit der Diagnose NPMD
- Abb. 15:** Histologische Veränderungen der parenchymatösen Organe und der Serosa von Papageien mit der Diagnose NPMD

- 
- Abb. 16:** Zusammensetzung des Patientenkollektivs der fraglich an NPMD erkrankten Papageien
- Abb. 17:** Pathologisch-anatomische Befunde der fraglich an NPMD erkrankten Papageien
- Abb. 18:** Gesamtanteile histologisch veränderter Organe des Magen-Darm-Trakts von fraglich an NPMD erkrankten Papageien sowie deren histologische Veränderungen
- Abb. 19:** Histopathologische Befunde am Gehirn und histologisch veränderte Gehirnregionen der fraglich an NPMD erkrankten Papageien
- Abb. 20:** Gesamtanteile histologisch veränderter Rückenmarksabschnitte und deren histopathologische Befunde der fraglich an NPMD erkrankten Papageien
- Abb. 21:** Histologische Veränderungen der parenchymatösen Organe und der Serosa der fraglich an NPMD erkrankten Papageien
- Abb. 22:** Flussdiagramm des Untersuchungsgangs bei Verdacht auf NPMD

---

**11. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

$\mu\text{m}$	Mikrometer
Abb.	Abbildung
AH	afterhyperpolarisation
ANS	autonomes Nervensystem
APMV	aviäres Paramyxovirus
Aqua dest.	Aqua destillata
$\text{BaSO}_4$	Bariumsulfat
bspw.	beispielsweise
b. w.	bitte wenden
bzw.	beziehungsweise
C	Cervikalbereich
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
$\text{CH}_3\text{COCH}_3$	Aceton
$\text{C}_2\text{H}_3\text{Cl}_3\text{O}_2$	Citronensäure-Monohydrat
$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Ethanol
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$	Xylol
$\text{C}_6\text{H}_7\text{NaO}_7$	Natriumdihydrogencitrat
ca.	circa (ungefähr)
CAM	Chorio-Allantois-Membran
ChAT	Cholinacetyltransferase
$\text{cm}^3$	Kubikzentimeter
EEE	eastern equine encephalomyelitis
engl.	englisch
ENS	enterisches Nervensystem
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay
et al.	et alteri (und andere)
evtl.	eventuell
Fa.	Firma
g	Gramm

---

HAH	Hämagglutinationshemmungstest
HCl	Chlorwasserstoff, Salzsäure
IC-MY	interstitielle Zellen des Plexus myenterikus
IC-IM	intramuskuläre interstitielle Zellen
i. d. R.	in der Regel
J	Jahr(e)
KCl	Kaliumchlorid
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Kaliumdihydrogenphosphat
l	Liter
M.	Monate
männl.	männlich
Medulla obl.	Medulla oblongata
mind.	mindestens
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mnkl.	Mononukleär
N.	nervus
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x 2H <sub>2</sub> O	Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat
NaCl	Natriumchlorid
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxidsynthase
NPMD	Neuropathische Magendilatation
o. b. B.	ohne besonderen Befund
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reagens
PCR	Polymerasekettenreaktion
PBS	Phosphate buffered saline
PDD	Proventricular Dilatation Disease
Pl.	Plexus
PMV	Paramyxovirus
RNA	Ribonukleinsäure
S	synaptic

---

Spp.	Spezies (Mehrzahl)
Std.	Stunde/n
Tab.	Tabelle
Th	Thorakalbereich
TTX	Tetrodotoxin
UV	ultraviolett
v. A.	vor Allem
weibl.	weiblich
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZN	Ziehl-Neelsen
ZNS	Zentrales Nervensystem



---

## 12. LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

Name: Helga Ritter; geb. Portner  
Geburtsdatum: 10. 11. 1970 in München  
Eltern: Erika Portner, geb. Goldbrunner und Franz Portner  
Familienstand: verheiratet seit 14.08.2000  
Ehemann: Christof Ritter  
Kinder: Jonas (20.11.2003), Simon (15.02.2006) und Quirin (23.09.2007)

### Schul Ausbildung

09/1977 – 07/1981 Grundschule an der Droste-Hülshoff-Straße; München  
09/1981 – 06/1990 Ludwigsgymnasium; München  
29/06/1990 Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Berufsausbildung

11/1991 – 07/1994 Ausbildung zur Tierarzhelferin, Kleintierpraxis Dr. H.G. Rathelbeck; München  
12/07/1994 Abschluss: Helferinnenbrief

### Berufstätigkeit

07/1994 – 10/1994 Tierarzhelferin, Kleintierpraxis Dr. H.G. Rathelbeck; München

### Studium

10/1994 – 08/2000 Studium der Veterinärmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität; München  
28/08/2000 Abschluss der Tierärztlichen Prüfungen  
03/11/2000 Approbation als Tierärztin

### Dissertation

Seit 01/12/2000 Doktorandin an der Klinik für Vögel der LMU München

---

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Grund für die Überlassung des Themas und seiner hervorragenden Betreuung. Mit seiner jederzeit freundlichen Beratung und nicht enden wollenden, jedoch stets konstruktiven Kritik, sowie seiner endlosen Geduld und Motivation stand er mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Susanne Lörincz danke ich für die Einarbeitung an den histologischen Geräten und ihre Unterstützung und Hilfe beim Anfertigen der histologischen Präparate.

Großer Dank gilt dem gesamten Virusteam und seinen Doktoranden für jegliche seelisch-moralische Unterstützung und das ausgesprochen gute Arbeitsklima.

Herrn Prof. Dr. Schmahl vom Institut für Tierpathologie danke ich für seine begeisternde Hilfe bei der Beurteilung einzelner spezieller Fälle.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern, die mir durch ihre langjährige finanzielle Unterstützung, sowie Kost und Logis das Studium ermöglichten.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meinem Schwiegervater für sämtliche Babysitterdienste, ohne die der Abschluss dieser Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

Meinem Mann Christof danke ich für seine Liebe und Geduld, den Ansporn zum Vollenden der Dissertation, die Hilfe bei der Korrektur und allen computertechnischen Fragen.

Meinen Kindern Jonas und Simon danke ich für die vielen schöpferischen Pausen, welche sie mir „aufzwangen“.

Dankeschön auch an Doris Funke für ihre Hilfe bei der Übersetzung der Zusammenfassung.

Susanne Draxlbauer danke ich für das gewissenhafte Durchsehen der Endfassung nach orthographischen Fehlern.

Ein letzter Dank gilt Harald Winter für seine große Hilfe beim Formatieren der Endversion.